

Rec'd PCT/PTO 27 JUN 2005

P04/74

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

08.1.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2003年 9月26日

出願番号  
Application Number: 特願2003-334598

[ST. 10/C]: [JP 2003-334598]

出願人  
Applicant(s): 田辺製薬株式会社

REC'D 27 FEB 2004

WIPO

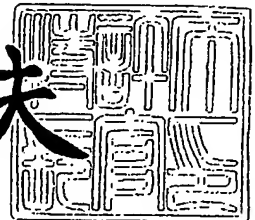
PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 2月13日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



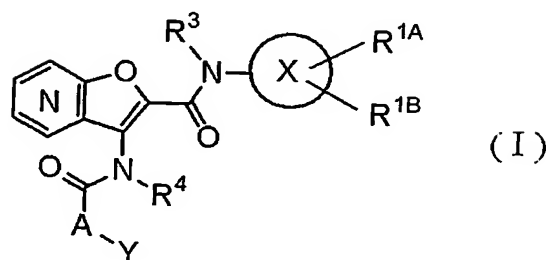
出証番号 出証特2004-3009055

【書類名】 特許願  
【整理番号】 A00-4897  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 C07D491/048  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都豊島区北大塚 2 丁目 2 4 番 5 - 2 0 0 5 号  
    【氏名】 川口 隆行  
【発明者】  
    【住所又は居所】 埼玉県戸田市大字新曽 8 5 2 ベルハイム戸田 3 0 3 号  
    【氏名】 赤塚 英則  
【発明者】  
    【住所又は居所】 埼玉県戸田市下前 1 丁目 1 3 番 1 4 - 3 0 5 号  
    【氏名】 飯嶋 徹  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都小金井市中町 2 丁目 1 3 番 2 0 号  
    【氏名】 渡邊 達也  
【発明者】  
    【住所又は居所】 埼玉県さいたま市浦和区元町 1 丁目 1 5 番 1 5 号 ファミール北  
    浦和 3 0 2 号  
    【氏名】 村上 潤  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都西東京市向台町 2 丁目 9 番 9 号 ヴィラージュ・シェル 3  
    0 4 号  
    【氏名】 三井 隆志  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000002956  
    【氏名又は名称】 田辺製薬株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100107629  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 中村 敏夫  
    【電話番号】 06-6300-2726  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100115473  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 石津 義則  
【先の出願に基づく優先権主張】  
    【出願番号】 特願2003- 3536  
    【出願日】 平成15年 1月 9日  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 016322  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1  
    【包括委任状番号】 0303217  
    【包括委任状番号】 0203318

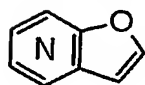
【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

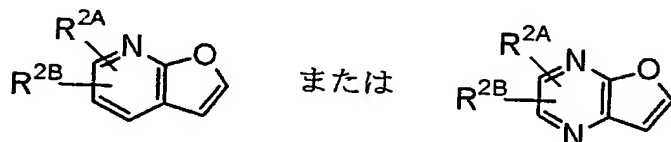
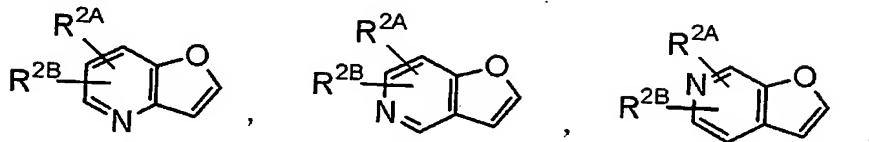
式 (I) :



(式中、環

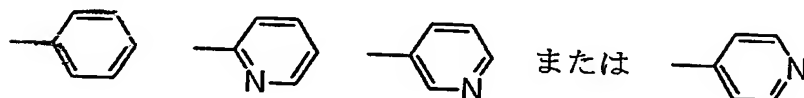


は、



を示す。

環 X は、



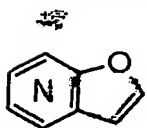
を示す。

Yは置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい飽和異項環基または置換されていてもよい不飽和異項環基を示す。Aは単結合、アルキレン、アルケニレン、アルケニリデンまたは酸素原子を示す。R<sup>1A</sup>、R<sup>1B</sup>は、同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、シアノ、ニトロまたは置換されていてもよいアミノを示す。さらに、R<sup>1A</sup> および R<sup>1B</sup> が環 X の隣接する位置で一緒になってアリールを形成する基を示す。

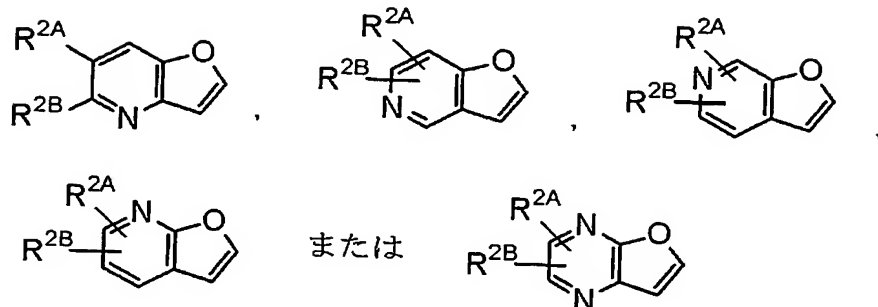
R<sup>2A</sup>、R<sup>2B</sup> は同一または異なって、それぞれ、水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換されていてもよいアルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよい飽和異項環基、アリールまたは置換されていてもよい不飽和異項環基を示す。

R<sup>3</sup> は水素またはアルキルを示す。R<sup>4</sup> は水素またはアルキルを示す。)により表される縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項 2】



が、

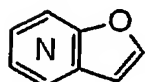


(式中、各記号は請求項 1 と同義である。)

である請求項 1 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理的に許容し得る塩。

【請求項 3】

環



が、



(式中、各記号は請求項 1 と同義である。)

である請求項 1 または 2 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項 4】

Y が置換されていてもよいシクロアルキルまたは置換されていてもよい飽和異項環基である請求項 1 ～ 3 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項 5】

Y における置換されていてもよいシクロアルキルの置換基が、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよい飽和異項環基置換カルボニル、置換されていてもよいアミノおよび置換されていてもよい飽和異項環基から選ばれる基である請求項 1 ～ 4 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項 6】

Y における置換されていてもよいシクロアルキルの置換基が、(1) 置換されていてもよいアシル、アルコキシカルボニルおよび置換されていてもよいアルキルから選ばれる基により置換されていてもよいアミノ、(2) 置換されていてもよいアシルおよび置換されていてもよいアルキルから選ばれる基により置換されていてもよいアミノアルキル、(3) 置換されていてもよいアルキルにより置換されていてもよいカルバモイル、(4) 飽和異項環基置換カルボニルおよび(5) 置換されていてもよい飽和異項環基から選ばれる基である請求項 1 ～ 5 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項 7】

飽和異項環基が窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を 1 から 4 個含有する 4 ～ 7 員の飽和環である請求項 5 または 6 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項 8】

飽和異項環基がイミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、ホモピペリジル、ホモピペリジノおよびピロリジニルから選ばれる基である請求項 5 ～ 7 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。



## 【請求項 9】

Yにおける置換されていてもよいシクロアルキルの置換基が、(1) アシル、アルコキシカルボニル、アルキル、アミノアルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、およびアシルアミノアルキルから選ばれる基により置換されていてもよいアミノ、(2) アルキルにより置換されていてもよいアミノアルキル、(3) アルキルでモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル、(4) ピロリジニルカルボニル、ピペリジルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、モリホリノカルボニル、ホモピペリジニルカルボニルおよびホモソで置換されていてもよいピペリジル、オキシソで置換されていてもよいピペラジニル、オキシソで置換されていてもよいモリホリノ、オキシソで置換されていてもよいホモピペラジニルから選ばれる飽和異項環基である請求項 1～6 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

## 【請求項 10】

A が単結合またはメチレンである請求項 1～9 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

## 【請求項 11】

Yにおける置換されていてもよい飽和異項環基の置換基が、不飽和異項環基である請求項 1～4 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

## 【請求項 12】

不飽和異項環基がピリジルである請求項 11 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

## 【請求項 13】

A がテトラメチレンである請求項 1～3、11 および 12 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

## 【請求項 14】

$R^1 A$ 、 $R^1 B$  が同一または異なって、それぞれ、水素、ハロゲンまたはアルキルである請求項 1～13 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

## 【請求項 15】

$R^2 A$ 、 $R^2 B$  が同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイルまたは飽和異項環基である請求項 1～14 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

## 【請求項 16】

置換されていてもよいカルバモイルの置換基が、置換されていてもよいアルキルまたは窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を 1 から 4 個含有する 4 から 7 員環の飽和異項環基である請求項 15 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

## 【請求項 17】

$R^2 A$ 、 $R^2 B$  が同一または異なって、それぞれ水素、フッ素、塩素、臭素、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、アミノ、メチルスルホニルアミノ、アセチルアミノ、トキシカルボニルアミノ、シアノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ジメチルカルバモイル、N-メチル-N-(2-メトキシエチル)カルバモイル、ピロリジノカルボニル、モルホリノカルボニルまたはモルホリノである請求項 1～16 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

## 【請求項 18】

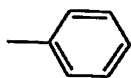
$R^3$  が水素である請求項 1～17 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

## 【請求項 19】

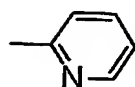
$R^4$  が水素である請求項 1～18 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

## 【請求項 20】

環 X が



または



である請求項 1 ～ 19 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

## 【請求項 21】

- (1) 5-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (2) 6-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{[(トランス-4-(3-オキシモルホリン-1-イル)シクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (3) N-(4-クロロフェニル)-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (4) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-{[(メチルスルホニル)アミノ]-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (5) 2-{[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (6) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (7) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-{[(トランス-3-オキシモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (8) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-メトキシ-3-{[(トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル)シクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (9) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (10) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-メトキシ-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (11) N-(4-クロロフェニル)-3-{[(トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル)シクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (12) 5-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{[(トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル)シクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (13) 5-(アセチルアミノ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (14) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-フルオロ-3-{[(トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル)シクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (15) 5-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{[(トランス-4

- ーピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (16) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5-メチル-3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (17) N<sup>2</sup> - (5-クロロピリジン-2-イル) -N<sup>5</sup>, N<sup>5</sup> -ジメチル-3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、
- (18) 5- (アセチルアミノ) -N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ( { [(トランス-4- (3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (19) t-ブチル (2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-6-イル) カルバメート、
- (20) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5- [(メチルスルホニル) アミノ] -3- ( { [(トランス-4- (3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (21) N- (4-クロロフェニル) -3- ( { [(トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (22) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- { [(1-ピリジン-4-イルピペリジン-4-イル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (23) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ( { [(トランス-4- (3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (24) t-ブチル [2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3- ( { [(トランス-4- (3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-6-カルバメート、
- (25) 6-アミノ-N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ( { [(トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (26) 6-アミノ-N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (27) 2 { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3- ( { [(トランス-4- (3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸、
- (28) N<sup>2</sup> - (5-クロロピリジン-2-イル) -N<sup>5</sup>, N<sup>5</sup> -ジメチル-3- ( { [(トランス-4- (3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、
- (29) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5- (モルホリン-4-イルカルボニル) -3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (30) t-ブチル (2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) カルバメート、
- (31) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5-メチル-3- ( { [(トランス-4- (3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

- (32) メチル 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル } -3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ } フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (33) 5-ブromo-N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ } フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (34) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5- [(メチルスルホニル) アミノ] -3- ( { [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (35) N- (4-クロロフェニル) -3- ( { [トランス-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (36) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5-シアノ-3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ } フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (37) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5-フルオロ-3- { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ } フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (38) N<sup>2</sup> - (5-クロロピリジン-2-イル) -N<sup>5</sup> - (2-メトキシエチル) -N<sup>5</sup> -メチル-3- ( { [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、
- (39) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ( { [トランス-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (40) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ( { [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ ) -5- (ピロリジン-1-イルカルボニル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (41) t-ブチル 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル } -3- ( { [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-イル カルバメート、
- (42) 5-ブromo-N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ( { [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (43) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5- (モルホリン-4-イルカルボニル) -3- ( { [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (44) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ( { [トランス-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ ) -5-メトキシフロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (45) 5-クロロ-N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ( { [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (46) 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル } -3- ( { [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸、
- (47) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5-シアノ-3- ( { [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (48) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5-シアノ-3- ( { [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ ) フロ [3

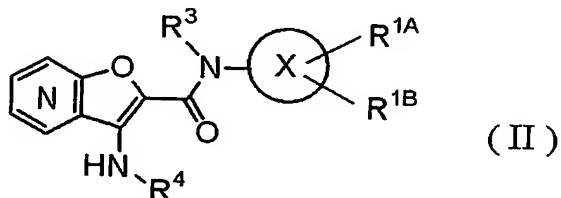
- , 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (49) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-( { [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (50) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-メトキシ-3-( { [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (51) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (52) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-メチル-3-( { [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (53) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ)-5-メチルフロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (54) 5-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (55) N<sup>2</sup>-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ)-N<sup>5</sup>, N<sup>5</sup>-ジメチルフロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、  
 (56) メチル 2-{ [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル } -3-( { [トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボキシレート、  
 (57) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (58) 5-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (59) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (60) 2-{ [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル } -3-{ [5-(3-オキソモルホリン-4-イル) ペンタノイル] アミノ } フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸、  
 (61) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (62) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (63) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (64) 6-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{ [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ } フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (65) 5-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4

- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (66)  $N^2$  - (5-クロロピリジン-2-イル) -  $N^5$ ,  $N^5$  - ジメチル-3- ( [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、  
 (67) 6- (アセチルアミノ) -  $N$  - (5-クロロピリジン-2-イル) - 3- ( [トランス-4- (ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (68) t-ブチル [2- ( [ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル) - 3- ( [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-6-イル] カルバメート、  
 (69) 6-クロロ- $N$  - (5-クロロピリジン-2-イル) - 3- ( [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (70)  $N$  - (4-メチルフェニル) - 3- ( [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (71)  $N$  - (5-クロロピリジン-2-イル) - 3- ( [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (72) 2- ( [ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル) - 3- ( [トランス-4- (ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-6-カルボン酸、  
 (73)  $N$  - (5-クロロピリジン-2-イル) - 3- ( [5- (3-オキソモルホリン-4-イル) ペンタノイル] アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (74) 5- (アセチルアミノ) -  $N$  - (5-クロロピリジン-2-イル) - 3- ( [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (75)  $N$  - (4-クロロフェニル) - 3- ( [トランス-4- (モルホリン-4-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (76) 5-プロモ- $N$  - (5-クロロピリジン-2-イル) - 3- ( [トランス-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (77)  $N$  - (5-クロロピリジン-2-イル) - 3- ( [トランス-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (78) 3- ( [トランス-4- ( [3- (アセチルアミノ) プロピル] (メチル) アミノ) シクロヘキシル] カルボニル) アミノ) -  $N$  - (5-クロロピリジン-2-イル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (79) トランス- $N'$  - (2- ( [ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル) フロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) -  $N$ ,  $N$  - ジメチルシクロヘキサ-1, 4-ジカルボキサミド、  
 (80)  $N$  - (5-クロロピリジン-2-イル) - 3- ( [トランス-4- (ピロリジン-1-イルカルボニル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) - 2-カルボキサミド、  
 (81) 2- ( [ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル) - 3- ( [トランス-4- ( [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル) カルボニル] アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(82) 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3- ( { [トランス-4- (ピロリジン-1-イルカルボニル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボキシレート、  
 (83) 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3- [ ( { [トランス-4- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル] カルボニル) アミノ] フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボキシレート、  
 (84) 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3- ( { [トランス-4- (ピロリジン-1-イルカルボニル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸、  
 (85) N<sup>2</sup> - (5-クロロピリジン-2-イル) -3- [ ( { [トランス-4- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル] カルボニル) アミノ] -N<sup>5</sup> - (2-メトキシエチル) -N<sup>5</sup> -メチルフロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、および  
 (86) N<sup>2</sup> - (5-クロロピリジン-2-イル) -N<sup>5</sup> - (2-メトキシエチル) -N<sup>5</sup> -メチル-3- ( { [トランス-4- (ピロリジン-1-イルカルボニル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミドから選ばれる請求項1~20に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項22】

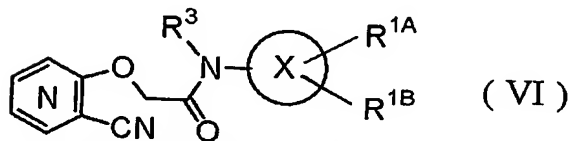
式 (II)



(式中、各記号は請求項1と同義である。) により表される化合物またはその塩。

【請求項23】

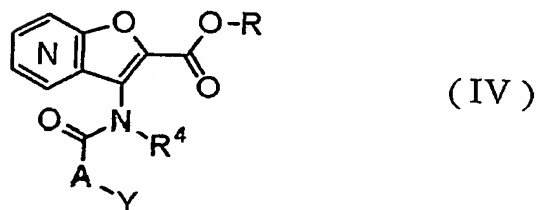
式 (VI)



(式中、各記号は請求項1と同義である。) により表される化合物またはその塩。

【請求項24】

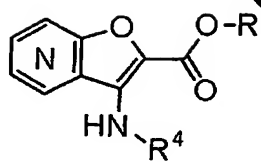
式 (IV)



(式中、Rは水素、炭素数1~4個のアルキルまたはカルボキシの保護基を示し、他の記号は請求項1と同義である。) により表される化合物またはその塩。

【請求項25】

式 (IX)



(IX)

(式中、Rは水素、炭素数1～4個のアルキルまたはカルボキシの保護基を示し、他の記号は請求項1と同義である。)により表される化合物またはその塩。



【書類名】明細書

【発明の名称】縮合フラン化合物

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬、特に活性化血液凝固第X因子阻害剤として有用な縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、生活習慣の欧米化、高齢化社会の到来などに伴い、心筋梗塞、脳梗塞、末梢動脈血栓症をはじめとする血栓塞栓性疾患は年々増加し、その治療の社会的重要性は益々高まっている。

【0003】

血栓塞栓性疾患の治療法のうち、抗凝固療法は、線溶療法及び抗血小板療法とともに血栓症の治療及び予防における内科的治療法の一端を担っている（非特許文献1）。特に、血栓症の予防においては長期投与に耐えうる安全性と、确实且つ適切な抗凝固活性の発現が必須となる。クマリン誘導体、特にワルファリンカリウムは、唯一の経口抗凝固剤として世界中で繁用されているが、その作用機序に基づく特性から、薬効発現濃度域が狭いにもかかわらず薬効発現までに長時間を要するうえ、血中半減期が非常に長く、さらに薬効用量の個人差が非常に大きい等の理由により抗凝固能のコントロールが難しく（非特許文献2、3）、また、出血の危険性、悪心、嘔吐、下痢、脱毛等の副作用もあるなど、臨床的には非常に使用しづらい薬剤であり、より有用で使いやすい抗凝固剤の登場が望まれていた。

【0004】

また、不安定狭心症、脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁置換後の血栓形成、血行再建後の再閉塞および体外循環時の血栓形成などは、血液凝固能の亢進が重要な因子の一つであることから、用量反応性に優れ、出血の危険性が低く、副作用の少ない、経口投与で十分な効果が得られる優れた抗凝固薬が求められている（非特許文献4）。

【0005】

トロンビンは、凝固の最終段階であるフィブリンノーゲンのフィブリンへの転化を司るばかりか、血小板の活性化及び凝集にも深く関与し（非特許文献5）、その阻害剤は創薬のターゲットとして長い間抗凝固剤研究の中心にあった。しかしながら、トロンビン阻害剤は、経口投与でのバイオアベイラビリティ（Bioavailability）が低く、副作用として出血傾向を示すなど安全性面でも問題があり（非特許文献6）、現在のところ経口投与可能なトロンビン阻害剤は上市されていない。

【0006】

活性化血液凝固第X因子は、外因系及び内因系凝固カスケード反応の合流点に位置するキーエンザイム（Key Enzyme）であり、トロンビンよりも上流に位置するため、本因子の阻害はトロンビン阻害よりも効率的かつ特異的に凝固系を阻害できる可能性がある（非特許文献7）。

【0007】

したがって、活性化血液凝固第X因子阻害剤の一つ、血液凝固第Xa因子阻害剤は、酵素選択性に優れ、バイオアベイラビリティが高く、経口投与により長期間の抗凝固活性のコントロールが可能と考えられることから、既存薬と比較してより優れた治療効果を有する血液凝固第Xa因子阻害剤の創製が切望されている。

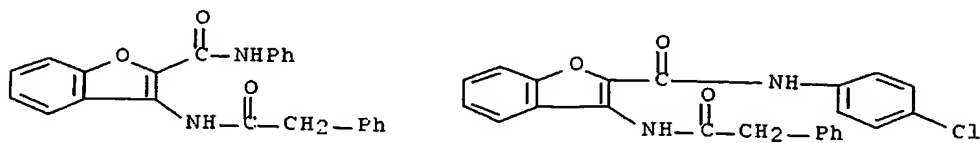
【0008】

活性化血液凝固第X因子阻害作用を示す化合物として、血栓症などの予防または治療に有用なチオベンズアミド化合物が知られている（特許文献1）。

【0009】

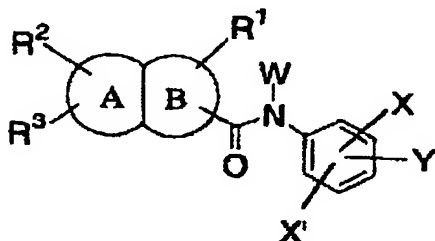
また、下記のベンゾフラン化合物が知られているが（非特許文献8）、当該化合物の活

性化血液凝固第X因子阻害作用については一切記載されていない。



#### 【0010】

さらに、活性化リンパ球増殖抑制作用を有し、自己免疫疾患の予防または治療薬として有用な縮合二環性アミド化合物



#### 【0011】

が知られている（特許文献2）。当該公報には、活性化血液凝固第X因子阻害作用に関する記載は一切なく、また、ピリジンおよびフランからなる縮合環にアミドおよびカルバモイルがジ置換した化合物が開示されているものの、該カルバモイルの窒素原子上のベンゼン環には、2つの置換基XおよびYを同時に有する化合物群のみが記載されている。

#### 【0012】

【非特許文献1】総合臨床41:2141-2145, 1989

#### 【0013】

【非特許文献2】ジャーナル オブ クリニカル ファーマコロジー (Journal of Clinical Pharmacology), 1992年, 第32巻, p.196-209

【非特許文献3】ニュー イングランド ジャーナル オブ メディシン (NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE), 1991年, 第324巻、第26号, p.1865-1875

【非特許文献4】トロンボシスリサーチ (Thrombosis Research), 1992年, 第68巻, p.507-512頁

【非特許文献5】松尾理, t-PAとPro-UK, 学際企画, 1986年, p.5-40

【非特許文献6】バイオメディカ バイオチミカ アクタ (Biomedica Biochimica Acta), 1985年, 第44巻, p.1201-1210

【非特許文献7】トロンボシスリサーチ (Thrombosis Research), 1980年, 第19巻, p.339-349

【特許文献1】国際公開第99/42439号パンフレット

【非特許文献8】インディアン ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー (Indian Journal of Heterocyclic Chemistry), 1994年, 第3巻, p.3247-3252頁

【特許文献2】国際公開第02/12189号パンフレット

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0014】

本発明は優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有する縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩を提供するものである。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0015】

本発明者等は、鋭意研究の結果、下記の縮合フラン化合物が、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有する化合物であることを発見し、本発明を完成した。出証特2004-3009055

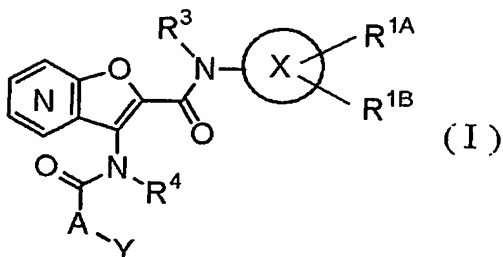
Xa 因子阻害作用を有することを見出して、本発明を完成した。

【0016】

すなわち、本発明は、以下の通りである。

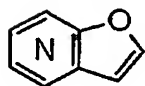
【0017】

1. 式 (I) :



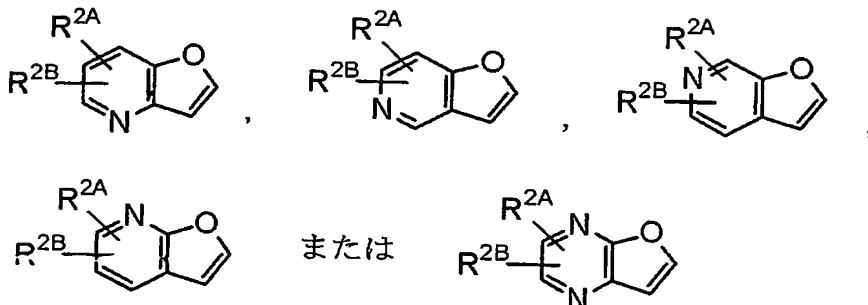
【0018】

(式中、環



【0019】

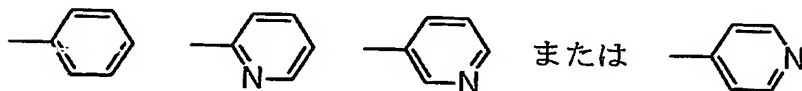
は、



【0020】

を示す。

環 X は



【0021】

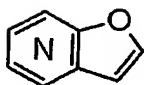
を示す。

Yは置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい飽和異項環基または置換されていてもよい不飽和異項環基を示す。Aは単結合、アルキレン、アルケニレン、アルケニリデンまたは酸素原子を示す。R<sup>1A</sup>、R<sup>1B</sup>は、同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、シアノ、ニトロまたは置換されていてもよいアミノを示す。さらに、R<sup>1A</sup>およびR<sup>1B</sup>が環Xの隣接する位置で一緒になってアリアルを形成する基を示す。

R<sup>2A</sup>、R<sup>2B</sup>は同一または異なって、それぞれ、水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換されていてもよいアルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよい飽和異項環基、アリアルまたは置換されていてもよい不飽和異項環基を示す。R<sup>3</sup>は水素またはアルキルを示す。R<sup>4</sup>は水素またはアルキルを示す。)により表される縮合フラン化合物またはその薬理的に許容する塩。

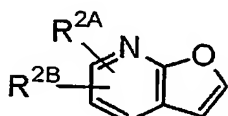
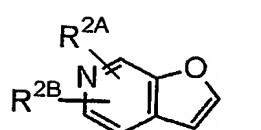
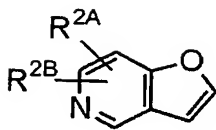
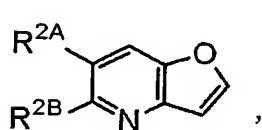
【0022】

2. 環

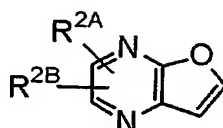


【0023】

が、



または



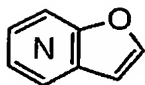
【0024】

(式中、各記号は前記1と同義である。)

である前記1に記載の縮合フラン化合物またはその薬理的に許容し得る塩。

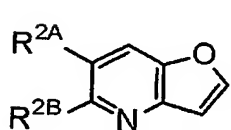
【0025】

3. 環

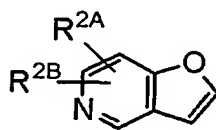


【0026】

が、



または



【0027】

(式中、各記号は前記1と同義である。)

である前記1または2に記載の縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【0028】

4. Yが置換されていてもよいシクロアルキルまたは置換されていてもよい飽和異項環基である前記1～3に記載の縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【0029】

5. Yにおける置換されていてもよいシクロアルキルの置換基が、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよい飽和異項環基置換カルボニル、置換されていてもよいアミノおよび置換されていてもよい飽和異項環基から選ばれる基である前記1～4に記載の縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【0030】

6. Yにおける置換されていてもよいシクロアルキルの置換基が、(1)置換されていてもよいアシル、アルコキシカルボニルおよび置換されていてもよいアルキルから選ばれる基により置換されていてもよいアミノ、(2)置換されていてもよいアシルおよび置換されていてもよいアルキルから選ばれる基により置換されていてもよいアミノアルキル、(3)置換されていてもよいアルキルにより置換されていてもよいカルバモイル、(4)飽和異項環基置換カルボニルおよび(5)置換されていてもよい飽和異項環基から選ばれる基である前記1～5に記載の縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

## 【0031】

7. 飽和異項環基が窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1から4個含有する4～7員の飽和環である前記5または6に記載の縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

## 【0032】

8. 飽和異項環基がイミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、ホモピペリジル、ホモピペリジノおよびピロリジニルから選ばれる基である前記5～7に記載の縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

## 【0033】

9. Yにおける置換されていてもよいシクロアルキルの置換基が、(1) アシル、アルコキシカルボニル、アルキル、アミノアルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、およびアシルアミノアルキルから選ばれる基により置換されていてもよいアミノ、(2) アルキルにより置換されていてもよいアミノアルキル、(3) アルキルでモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル、(4) ピロリジニルカルボニル、ピペリジルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、モルホリノカルボニル、ホモピペリジニルカルボニルおよびホモピペラジニルカルボニルまたは(5) オキソで置換されていてもよいピロリジニル、オキソで置換されていてもよいピペリジル、オキソで置換されていてもよいピペラジニル、オキソで置換されていてもよいモルホリノ、オキソで置換されていてもよいホモピペリジニルおよびオキソで置換されていてもよいホモピペラジニルから選ばれる飽和異項環基である前記1～6に記載の縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

## 【0034】

10. Aが単結合またはメチレンである前記1～9に記載の縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

## 【0035】

11. Yにおける置換されていてもよい飽和異項環基の置換基が、不飽和異項環基である前記1～4に記載の縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

## 【0036】

12. 不飽和異項環基がピリジルである前記11に記載の縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

## 【0037】

13. Aがテトラメチレンである前記1～3、11および12に記載の縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

## 【0038】

14.  $R^1A$ 、 $R^1B$  が同一または異なって、それぞれ、水素、ハロゲンまたはアルキルである前記1～13に記載の縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

## 【0039】

15.  $R^2A$ 、 $R^2B$  が同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイルまたは飽和異項環基である前記1～14に記載の縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

## 【0040】

16. 置換されていてもよいカルバモイルの置換基が、置換されていてもよいアルキルまたは窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1から4個含有する4から7員環の飽和異項環基である前記15に記載の縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

## 【0041】

17.  $R^2A$ 、 $R^2B$  が同一または異なって、それぞれ水素、フッ素、塩素、臭素、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、アミノ、メチルスルホニルアミノ、アセチルアミノ、トートキシカルボニルアミノ、シアノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキ

シカルボニル、ジメチルカルバモイル、N-メチル-N-(2-メトキシエチル)カルバモイル、ピロリジノカルボニル、モルホリノカルボニルまたはモルホリノである前記1～16に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0042】

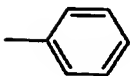
18.  $R^3$  が水素である前記1～17に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0043】

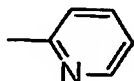
19.  $R^4$  が水素である前記1～18に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0044】

20. 環Xが



または



【0045】

である前記1～19に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0046】

21. (1) 5-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (2) 6-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{[(トランス-4-(3-オキシモルホリン-1-イル)シクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (3) N-(4-クロロフェニル)-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (4) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-{[(メチルスルホニル)アミノ]-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (5) 2-{[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (6) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (7) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-{[(トランス-3-オキシモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (8) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-メトキシ-3-{[(トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル)シクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (9) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (10) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-メトキシ-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (11) N-(4-クロロフェニル)-3-{[(トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル)シクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

- (12) 5-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (13) 5-(アセチルアミノ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{ [ (トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (14) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-フルオロ-3-( { [トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (15) 5-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{ [ (トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (16) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-メチル-3-{ [ (トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (17)  $N^2$ -(5-クロロピリジン-2-イル)- $N^5$ ,  $N^5$ -ジメチル-3-{ [ (トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、
- (18) 5-(アセチルアミノ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (19) t-ブチル (2-{ [ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3-{ [ (トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-6-イル) カルバメート、
- (20) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-[ (メチルスルホニル) アミノ]-3-( { [トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (21) N-(4-クロロフェニル)-3-( { [トランス-4-(2-オキシピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (22) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{ [ (1-ピリジン-4-イルピペリジン-4-イル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (23) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (24) t-ブチル [2-{ [ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3-( { [トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-6-カルバメート、
- (25) 6-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(2-オキシピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (26) 6-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{ [ (トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (27) 2-{ [ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3-( { [トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸、
- (28)  $N^2$ -(5-クロロピリジン-2-イル)- $N^5$ ,  $N^5$ -ジメチル-3-( { [トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミ

- ノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、  
(29) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
(30) t-ブチル (2-{[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-5-イル)カルバメート、  
(31) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-メチル-3-( { [トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
(32) メチル 2-{[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
(33) 5-プロモ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
(34) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-[(メチルスルホニル)アミノ]-3-( { [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシル]カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
(35) N-(4-クロロフェニル)-3-( { [トランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
(36) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-シアノ-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
(37) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-フルオロ-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
(38) N<sup>2</sup>-(5-クロロピリジン-2-イル)-N<sup>5</sup>-(2-メトキシエチル)-N<sup>5</sup>-メチル-3-( { [トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、  
(39) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
(40) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル} アミノ)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
(41) t-ブチル [2-{[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}-3-( { [トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-イル]カルバメート、  
(42) 5-プロモ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
(43) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-3-( { [トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
(44) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]カルボニル} アミノ)-5-メトキシフロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
(45) 5-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-



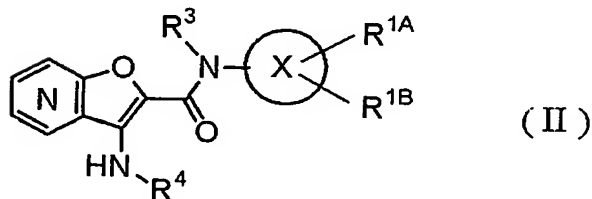
- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (46) 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3- ( { [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸、
- (47) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5-シアノ-3- ( { [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (48) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5-シアノ-3- ( { [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (49) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5- (ヒドロキシメチル) -3- ( { [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (50) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5-メトキシ-3- ( { [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (51) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ( { [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) -5- (ピロリジン-1-イルカルボニル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (52) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5-メチル-3- ( { [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (53) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ( { [トランス-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) -5-メチルフロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (54) 5-クロロ-N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ( { [トランス-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (55) N<sup>2</sup> - (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ( { [トランス-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) -N<sup>5</sup>, N<sup>5</sup> -ジメチルフロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、
- (56) メチル 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3- ( { [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボキシレート、
- (57) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ( { [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (58) 5-アミノ-N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ( { [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (59) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ( { [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (60) 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3- { [5- (3-オキソモルホリン-4-イル) ペンタノイル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸、
- (61) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ( { [トランス-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

- (62) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (63) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (64) 6-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3- { [ (トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ } フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (65) 5-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (66) N<sup>2</sup>-(5-クロロピリジン-2-イル)-N<sup>5</sup>, N<sup>5</sup>-ジメチル-3-( { [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、
- (67) 6-(アセチルアミノ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ } フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (68) t-ブチル [2- { [ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ ] カルボニル } -3-( { [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-6-イル] カルバメート、
- (69) 6-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (70) N-(4-メチルフェニル)-3-( { [トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (71) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (72) 2- { [ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ ] カルボニル } -3- { [ (トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ } フロ [3, 2-b] ピリジン-6-カルボン酸、
- (73) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3- { [5-(3-オキソモルホリン-4-イル) ペンタノイル] アミノ } フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (74) 5-(アセチルアミノ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (75) N-(4-クロロフェニル)-3- { [ (トランス-4-モルホリン-4-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ } フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (76) 5-ブromo-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (77) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (78) 3- [ ( { [トランス-4- [ [3-(アセチルアミノ) プロピル] (メチル) アミノ] シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) -N-(5-クロロピリジン-2-イル)

- フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、  
 (79) トランス-N' - (2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} フロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルシクロヘキサ-1, 4-ジカルボキサミド、  
 (80) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ( { [トランス-4- (ピロリジン-1-イルカルボニル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) -2-カルボキサミド、  
 (81) 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3- [ ( { [トランス-4- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル] カルボニル) アミノ] フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボキシレート、  
 (82) 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3- ( { [トランス-4- (ピロリジン-1-イルカルボニル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボキシレート、  
 (83) 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3- [ ( { [トランス-4- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル] カルボニル) アミノ] フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボキシレート、  
 (84) 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3- ( { [トランス-4- (ピロリジン-1-イルカルボニル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸、  
 (85) N<sup>2</sup> - (5-クロロピリジン-2-イル) -3- [ ( { [トランス-4- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル] カルボニル) アミノ] -N<sup>5</sup> - (2-メトキシエチル) -N<sup>5</sup> -メチルフロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、および  
 (86) N<sup>2</sup> - (5-クロロピリジン-2-イル) -N<sup>5</sup> - (2-メトキシエチル) -N<sup>5</sup> -メチル-3- ( { [トランス-4- (ピロリジン-1-イルカルボニル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド  
 から選ばれる前記 1 ~ 20 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0047】

22. 式 (I I)

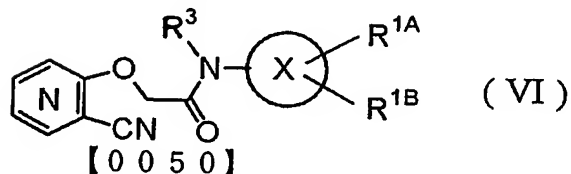


【0048】

(式中、各記号は前記 1 と同義である。) により表される化合物またはその塩。

【0049】

23. 式 (V I)

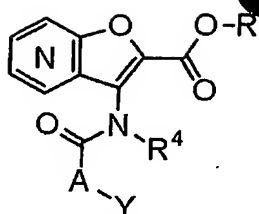


【0050】

(式中、各記号は前記 1 と同義である。) により表される化合物またはその塩。

【0051】

24. 式 (I V)



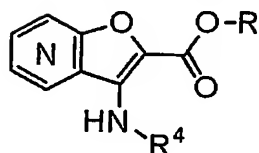
(IV)

【0052】

(式中、Rは水素、炭素数1～4個のアルキルまたはカルボキシの保護基を示し、他の記号は前記1と同義である。)により表される化合物またはその塩。

【0053】

25. 式 (IX)



(IX)

【0054】

(式中、Rは水素、炭素数1～4個のアルキルまたはカルボキシの保護基を示し、他の記号は前記1と同義である。)により表される化合物またはその塩。

【0055】

本明細書における各記号で表される置換基について以下に説明する。

【0056】

Yにおける「置換されていてもよいアミノ」の置換基としては、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい飽和異項環基またはアシルなどがあげられ、なかでも、アルキル、アルキルで置換されていてもよいピペリジルまたはアシルが好ましい。

【0057】

ここで、アルキルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであり、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル等があげられる。このうち、炭素数1から4個のアルキルが好ましい。

【0058】

アルキルで置換されていてもよいピペリジルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキル、好ましくは炭素数1から4個のアルキルで置換されていてもよいピペリジルであり、具体的には、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、1-イソプロピルピペリジン-4-イルなどがあげられる。

【0059】

アシルとは、アルカノイル、アルキルチオカルボニルおよびアルキルスルホニルがあげられる。アルカノイルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルカノイルであり、具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどがあげられる。アルキルチオカルボニルとは、例えば、炭素数2から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルチオカルボニルであり、具体的には、チオアセチル、チオプロピオニルなどがあげられる。アルキルスルホニルとは、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルスルホニルであり、具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどがあげられる。

【0060】

Yにおける「置換されていてもよいシクロアルキル」とは、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよい飽和異項環式置換カルボニル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい飽和異項環基などの置換基を有していてもよいシクロアルキルがあげられる。当該シクロアルキルは、例えば、炭素数3から7個のシクロアルキルであって、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、

シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどがあげられ、好ましくはシクロヘキシルである。

#### 【0061】

ここで、置換されていてもよいアルキルとは、置換基としてアシルまたはアルキルを1ないし2個有していてもよいアミノで置換されていてもよいアルキルを意味し、当該アルキルは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルがあげられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられる。

#### 【0062】

置換基であるアシルとは、アルカノイル、アルキルチオカルボニルおよびアルキルスルホニルがあげられる。アルカノイルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルカノイルであり、具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどがあげられる。アルキルチオカルボニルとは、例えば、炭素数2から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルチオカルボニルであり、具体的には、チオアセチル、チオプロピオニルなどがあげられる。アルキルスルホニルとは、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルスルホニルであり、具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどがあげられる。

#### 【0063】

置換基であるアルキルとは、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルがあげられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられる。

#### 【0064】

置換されていてもよいアルキルのうち、好ましくは置換されていてもよいアシルおよび置換されていてもよいアルキルから選ばれる基により置換されていてもよいアミノアルキルであり、より好ましくは、アルキルにより置換されていてもよいアミノアルキルである。

#### 【0065】

置換されていてもよいアルキルの具体例としては、アミノメチル、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、エチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジエチルアミノエチル、アセチルアミノメチル、プロピオニルアミノメチル、N-アセチル-N-メチルアミノメチルなどがあげられる。

#### 【0066】

置換されていてもよいカルバモイルとは、置換基として置換されていてもよいアルキルを有していてもよいカルバモイルを意味する。

#### 【0067】

置換基であるアルキルは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルがあげられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられ、特にメチルが好ましい。当該アルキルは、炭素数1～4個のアルキルでモノまたはジ置換されていてもよいアミノで置換されていてもよく、例えば、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどがあげられる。置換アルキルの具体例としては、アミノメチル、アミノエチル、ジメチルアミノエチルなどがあげられる。

#### 【0068】

置換されていてもよい飽和異項環式基置換カルボニルとは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1から4個、好ましくは1ないし2個含有する5～7員であって、置換基を有していてもよい飽和環が置換したカルボニルを意味し、具体的には、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、ホモピペリジノ、ピロリジニルなどがあげられ、好ましくは、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モリホリノ、ホモピペリジニル、ホモピペラ

ジニルがあげられる。当該飽和異項環基はオキソなどで置換されていてもよい。

**【0069】**

置換されていてもよいアミノとは、置換されていてもよいアシル、アルコキシカルボニル、不飽和異項環基または置換されていてもよいアルキルなどの置換基を有していてもよいアミノを意味する。

**【0070】**

ここで、置換基である置換されていてもよいアシルとは、アルカノイル、アルキルチオカルボニルおよびアルキルスルホニルがあげられる。アルカノイルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルカノイルであり、具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどがあげられる。アルキルチオカルボニルとは、例えば、炭素数2から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルチオカルボニルであり、具体的には、チオアセチル、チオプロピオニルなどがあげられる。アルキルスルホニルとは、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルスルホニルであり、具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどがあげられる。当該アシルは、飽和異項環基（ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジーン-1-イルなど）、あるいは炭素数1から6個のアシルまたは炭素数1から6個のアルキルにより置換されていてもよいアミノなどにより置換されていてもよい。

**【0071】**

置換基であるアルコキシカルボニルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシカルボニルであり、具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどがあげられる。

**【0072】**

置換基である不飽和異項環基とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1または2個有する5または6員であって、置換基を有していてもよい不飽和環を意味し、例えば、オキサゾリニル、チアゾリニルなどがあげられる。

**【0073】**

置換基である置換されていてもよいアルキルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであり、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられる。当該アルキルは、置換基として、水酸基、置換されていてもよいアミノ、アルコキシカルボニル、シアノおよび飽和異項環基から選ばれる基を有していてもよい。これら置換基のうち、置換されていてもよいアミノとは、炭素数1から6個のアルキル、炭素数1から6個のアシルおよび炭素数2から7個のアルコキシカルボニルから選ばれる基を1ないし2個有していてもよいアミノを意味し、具体的には、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、N-ホルミル-N-メチルアミノ、N-アセチル-N-エチルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、第3級ブトキシカルボニルアミノなどがあげられる。アルコキシカルボニルとは、炭素数2から7個のアルコキシカルボニルを意味し、具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどがあげられる。飽和異項環基とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1または2個有する5または6員であって、置換基を有していてもよい飽和環を意味し、具体的には置換されていてもよいピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、ピペラジニルなどがあげられる。

**【0074】**

置換されていてもよいアミノの置換基のうち、好ましくは、置換されていてもよいアシル、アルコキシカルボニル、置換されていてもよいアルキルであり、より好ましくは、アシル、アルコキシカルボニル、アルキル、アミノアルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、アシルアミノアルキルである。

**【0075】**

置換されていてもよいアミノの具体例としては、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミ

ノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、N-ホルミル-N-メチルアミノ、N-第3級ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ、N-(3-(第3級ブトキシカルボニルアミノ)プロピル)-N-メチルアミノ、N-(3-アミノプロピル)-N-メチルアミノ、N-(3-(アセチルアミノ)プロピル)-N-メチルアミノ、N-アセチルアミノ、メトキシカルボニルメチルアミノ、シアノメチルアミノ、ピロリジニル、2-オキソピロリジニル、ピロリジノメチルアミノ、メトキシカルボニルアミノなどがあげられる。

**【0076】**

置換されていてもよい飽和異項環基とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1から4個、好ましくは1ないし2個有する4〜7員であって、アルコキシカルボニル、アシル、アルキル、オキソなどの置換基を有していてもよい飽和環を意味し、当該環は縮合環を形成してもよい。具体的には、ピロリジニル、2-オキソピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、ホモピペリジル、ホモピペリジノ、などがあげられ、好ましくは、ピロリジニル、2-オキソピロリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モリホリノ、ホモピペリジニル、ホモピペラジニルがあげられる。

**【0077】**

Yにおける「置換されていてもよい飽和異項環基」とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1から4個、好ましくは1ないし2個含有する5〜7員であって、置換基を有していてもよい飽和環を意味し、当該環は縮合環を形成してもよい。具体的には、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、ホモピペリジル、ホモピペリジノ、ピロリジニルなどがあげられ、好ましくは、ピロリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モリホリノ、ホモピペリジニル、ホモピペラジニルがあげられる。当該飽和異項環基の置換基としては、例えば、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい飽和異項環基、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよい不飽和異項環基、オキソなどがあげられる。

**【0078】**

ここで、置換基である置換されていてもよいアルキルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであり、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられ、当該アルキルは置換基として不飽和異項環基（ピリジルなど）、炭素数1から6個のアルキルで置換されていてもよいアミノなどを有していてもよい。

**【0079】**

置換基である置換されていてもよい飽和異項環基とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1または2個含有する5または6員であって、オキソなどの置換基を有していてもよい飽和環を意味し、具体的には、ピペリジル、ピロリジニル、2-オキソピロリジニルなどがあげられ、当該飽和異項環基は置換基として炭素数1から6個のアルキル、炭素数1から6個のアシルなどを有していてもよい。

**【0080】**

置換基である置換されていてもよいアシルとは、例えば、アルカノイル、アルキルチオカルボニルおよびアルキルスルホニルがあげられる。アルカノイルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルカノイルであり、具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどがあげられる。アルキルチオカルボニルとは、例えば、炭素数2から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルチオカルボニルであり、具体的には、チオアセチル、チオプロピオニルなどがあげられる。アルキルスルホニルとは、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルスルホニルであり、具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどがあげられる。当該アシルは、置換されていてもよいアミノ、ピリジルなどにより置換されていてもよい。

**【0081】**

置換基である置換されていてもよい不飽和異項環基とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1または2個含有する5または6員の飽和環を意味し、具体的には、ピリジル、ピリミジル、チアゾリル、オキサゾリニルなどがあげられる。

**【0082】**

Yにおける「置換されていてもよい不飽和異項環基」とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1~4個、好ましくは1ないし2個含有する5~7員であって、置換基を有していてもよい不飽和環を意味し、当該環は縮合環を形成してもよい。具体的には、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルなどがあげられ、好ましくは、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリルがあげられる。当該不飽和異項環基は、置換基として、ハロゲン、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノアルキル、置換されていてもよい飽和異項環基などを有していてもよい。

**【0083】**

ここで、置換基であるハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などを示す。

**【0084】**

置換基である置換されていてもよいアミノの置換基としては、炭素数1から6個のアルキルを有していてもよいアミノで置換された炭素数1から6個のアルキルなどがあげられる。

**【0085】**

置換基である置換されていてもよいアミノアルキルとは、炭素数1から6個のアルキルを有するアミノアルキルであって、置換基として、炭素数1から6個のアルキル、不飽和異項環基（オキサゾリニル等）などを有していてもよい。

**【0086】**

置換基である置換されていてもよい飽和異項環基とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1または2個有する5から7員の飽和環を意味し、具体的には、ホモピペラジンなどがあげられる。

**【0087】**

Aにおける「アルキレン」とは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキレンであり、具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンなどがあげられ、このうち、炭素数1から5個のアルキレンが好ましく、特にメチレン、テトラメチレンが好ましい。

**【0088】**

Aにおける「アルケニレン」とは、例えば、炭素数2から6個の直鎖または分枝鎖状のアルケニレンであり、具体的には、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレンなどがあげられ、このうち、炭素数2から5個のアルケニレンが好ましい。

**【0089】**

Aにおける「アルケニリデン」とは、例えば、炭素数2から6個のアルケニリデンであり、具体的には、ビニリデン、プロペニリデン、ブテニリデン、ペンテニリデンなどがあげられる。

**【0090】**

$R^{1A}$ 、 $R^{1B}$ における「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などがあげられる。

**【0091】**

$R^{1A}$ 、 $R^{1B}$ における「アルキル」とは、炭素数1から6個、好ましくは炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであり、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられ、特にメチルが好ましい。

**【0092】**

$R^{1A}$ 、 $R^{1B}$ における「ハロアルキル」とは、炭素数1から6個、好ましくは炭素数



1 から 4 個の直鎖または分枝鎖状のアルキルにハロゲンが置換したものであって、具体的には、クロロメチル、ジクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルなどがあげられる。

## 【0093】

$R^{1A}$ 、 $R^{1B}$  における「アルコキシ」とは、炭素数 1 から 6 個、好ましくは、炭素数 1 から 4 個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシであり、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第 3 級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどがあげられ、特にメトキシが好ましい。

## 【0094】

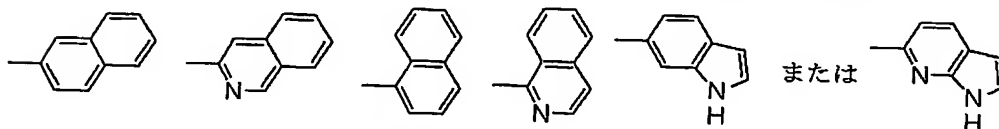
$R^{1A}$ 、 $R^{1B}$  における「置換されていてもよいアミノ」の置換基としては、置換されていてもよい炭素数 1 から 6 個、好ましくは炭素数 1 から 4 個の直鎖または分枝鎖状のアルキルなどがあげられ、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第 3 級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられ、特にメチルが好ましい。

## 【0095】

$R^{1A}$ 、 $R^{1B}$  において好ましい置換基はハロゲン、アルキルであり、特に塩素、メチルが好ましい。

## 【0096】

$R^{1A}$ 、 $R^{1B}$  における「 $R^{1A}$ 、 $R^{1B}$  が環 X の隣接する位置で一緒になってアリールを形成する基」とは、好ましくは以下のものがあげられる。



(式中、Xは前記と同義である。)

$R^{2A}$ 、 $R^{2B}$  における「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などがあげられ、好ましくはフッ素、塩素、臭素があげられる。

## 【0097】

$R^{2A}$ 、 $R^{2B}$  における「置換されていてもよいアルキル」とは、炭素数 1 から 6 個、好ましくは炭素数 1 から 4 個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであり、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第 3 級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられ、特にメチルが好ましい。当該アルキルは、置換基として、炭素数 1 から 6 個のアルキルにより置換されていてもよいアミノ、水酸基、炭素数 1 から 6 個のアルコキシ、カルボキシ、炭素数 1 から 6 個のアルコシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイルなどを有していてもよい。置換されたアルキルの具体例としては、例えば、アミノメチル、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、メトキシメチル、カルボキシメチル、メトシカルボニルメチル、ジメチルカルバモイルメチルなどがあげられ、特にヒドロキシメチルが好ましい。

## 【0098】

$R^{2A}$ 、 $R^{2B}$  における「置換されていてもよいアルコキシ」とは、炭素数 1 から 6 個、好ましくは炭素数 1 から 4 個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシであり、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第 3 級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどがあげられ、特にメトキシが好ましい。当該アルコキシは、置換基として、炭素数 1 から 6 個のアルキルにより置換されていてもよいアミノ、水酸基、炭素数 1 から 6 個のアルコキシなどを有していてもよい。置換されたアルコキシの具体例としては、例えば、アミノエトキシ、ジメチルアミノエトキシ、ヒドロキシエトキシ、メトキシエトキシなどがあげられる。

## 【0099】

$R^{2A}$ 、 $R^{2B}$  における「置換されていてもよいアミノ」の置換基としては、炭素数 1 から 6 個のアルキル、炭素数 1 から 6 個のアシル、炭素数 1 から 6 個のアルコシカルボ

ニルなどがあげられ、具体的には、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、t-ブトキシカルボニルアミノなどがあげられ、特にアミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、t-ブトキシカルボニルアミノが好ましい。

#### 【0100】

$R^{2A}$ 、 $R^{2B}$  における「置換されていてもよいアルコキシカルボニル」とは、例えば、炭素数2から7個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシカルボニルであり、具体的にはメトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどがあげられ、特にメトキシカルボニルが好ましい。当該アルコキシカルボニルは、置換基として、水酸基、炭素数1から6個のアルコキシ、置換されていてもよいアミノなどを有していてもよい。

#### 【0101】

$R^{2A}$ 、 $R^{2B}$  における「置換されていてもよいカルバモイル」の置換基としては、置換されていてもよい炭素数1から6個のアルキルなどがあげられ、当該アルキルは炭素数1から6個のアルキルもしくは炭素数1から6個のアシルによりモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、または炭素数1から6個のアルコキシにより置換されていてもよい。また、当該カルバモイルに2つのアルキルが置換した場合には、2つのアルキルがカルバモイルの窒素原子と一緒にあって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1または2個有していてもよい4から7員の飽和環を形成してもよい。当該カルバモイルの具体例としては、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N-(2-メトキシエチル)カルバモイル、N-メチル-N-メトキシエチルカルバモイル、N-(N,N-ジメチルアミノエチル)カルバモイル、ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルなどがあげられ、特にN,N-ジメチルカルバモイル、N-メチル-N-メトキシエチルカルバモイルが好ましい。 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$  における「置換されていてもよい飽和異項環基」とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1から4個、好ましくは1ないし2個含有する5~7員であって、置換基を有していてもよい飽和環を意味し、当該環は縮合環を形成してもよい。具体的には、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、ホモピペリジノ、ピロリジニルなどがあげられ、好ましくは、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、ホモピペリジニル、ホモピペラジニルなどがあげられる。当該飽和異項環基の置換基としては、例えば、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい飽和異項環基、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよい不飽和異項環基、オキソなどがあげられ、これら置換基はYにおける「置換されていてもよい飽和異項環基」の置換基と同義である。

#### 【0102】

$R^{2A}$ 、 $R^{2B}$  における「アリール」とは、例えば、炭素数6~14個の芳香族炭化水素があげられ、具体的にはフェニル、ナフチルなどがあげられる。

#### 【0103】

$R^{2A}$ 、 $R^{2B}$  における「置換されていてもよい不飽和異項環基」とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1~4個、好ましくは1ないし2個含有する5~7員であって、置換基を有していてもよい不飽和環を意味し、具体的には、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルなどがあげられる。当該不飽和異項環基は、置換基として、モノまたはジ置換されていてもよいアミノ（当該置換基としては炭素数1~4個のアルキルまたは炭素数1~4個のアルカノイルなど）、置換されていてもよいアルキル（当該置換基としては炭素数1~4個のアルキルもしくは炭素数1~4個のアルカノイルなどによりモノまたはジ置換されていてもよいアミノなど）などを有していてもよい。

## 【0104】

$R^{2A}$ 、 $R^{2B}$  において好ましい置換基は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニルまたは置換されていてもよいカルバモイル（当該カルバモイルの好ましい置換基は置換されていてもよいアルキルまたは窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1から4個含有する4から7員環の飽和異項環基）であり、なかでも水素、フッ素、塩素、臭素、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、アミノ、メチルスルホニルアミノ、アセチルアミノ、 $\alpha$ -ブトキシカルボニルアミノ、シアノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ジメチルカルバモイル、 $N$ -メチル- $N$ -メトキシエチルカルバモイル、モルホリノカルボニルまたはピロリジノカルボニルが好ましい。

## 【0105】

$R^3$  における「アルキル」とは、例えば、炭素数1から6個、好ましくは炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであり、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられる。

## 【0106】

$R^4$  における「アルキル」とは、例えば、炭素数1から6個、好ましくは炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであり、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられる。

## 【0107】

本発明化合物のうち、特に前述の化合物(1)～(86)が好ましい。

## 【0108】

本発明の化合物(I)の薬理学的に許容しうる塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸との塩、あるいはギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩、またはアスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸との塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウムなどの金属との塩、アンモニア、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミンなどのアミン類との塩、あるいはリジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩などがあげられる。

## 【0109】

本発明化合物(I)は4級塩とすることもでき、本発明化合物は4級塩も包含される。

## 【0110】

また、本発明の化合物(I)は、分子内塩、水和物、溶媒和物なども包含される。また、本発明化合物(I)に不斉炭素を有する場合は光学異性体が存在するが、本発明化合物(I)は、それら異性体の1つあるいは混合物を包含する。さらに、本発明化合物(I)に二重結合あるいは環上に2つ以上の置換基を持ったシクロアルキレン基を有する場合は、シス体、トランス体、メソ体が存在し、本発明化合物(I)にカルボニルなどの不飽和結合を有する場合は互変異性体として存在し、本発明化合物(I)は、それら異性体の1つあるいは混合物を包含する。

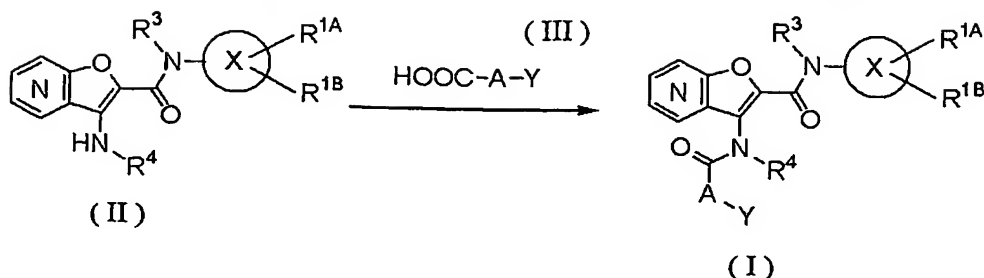
## 【0111】

また、本発明の化合物(I)には、前記の化合物のプロドラッグも含まれる。プロドラッグとしては、例えば、化合物(I)におけるアミノ、カルボキシなどの官能基を、通常用いられる保護基を用いて保護したものなどがあげられる。

## 【0112】

本発明の化合物は、以下の方法により製造することができる。

方法1：本発明化合物(I)は、以下の方法により製造することができる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物 (I) は、化合物 (II) と化合物 (III) を縮合反応に付すことにより製造することができる。

#### 【0113】

化合物 (II) と化合物 (III) の縮合反応は、縮合剤を用いて通常の縮合反応に付すか、あるいは化合物 (III) を反応性誘導体（酸ハライド、混合酸無水物、活性エステル等）に変換した後、化合物 (II) と反応させることにより製造することができる。

#### 【0114】

(1) 化合物 (II) と化合物 (III) を通常の縮合反応に付す場合、適当な溶媒中で実施することができる。縮合反応に用いる縮合剤としては、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(3-(N, N-ジメチルアミノ) プロピル) カルボジイミド (EDC) あるいはその塩酸塩、カルボニルジイミダゾール (CDI)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、シアノリン酸ジエチル (DEPC) 等があげられ、とりわけ、DCC、EDC又はその塩酸塩が好ましい。

#### 【0115】

本反応の反応温度は通常 0℃ から 100℃ であり、必要に応じて、これ以上またはこれ以下の温度を適宜選択することができる。反応時間は通常 30 分から 24 時間であり、必要に応じて、これ以上またはこれ以下の時間を適宜選択することができる。

#### 【0116】

(2) 化合物 (III) の反応性誘導体を用いる場合、常法により、化合物 (III) をハロゲン化剤（塩化チオニル、臭化チオニル、オキサリルクロリド等）を用いて酸ハライドに変換するか、またはクロロ炭酸エステル（クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル等）、酸クロリド（2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリド等）を用いて混合酸無水物に変換するか、あるいは、N-ヒドロキシアミン系化合物（1-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等）またはフェノール系化合物（p-ニトロフェノール等）の活性エステル、または低級アルコールエステル（メチルエステル、エチルエステル等）に変換した後、適当な溶媒中または無溶媒で必要に応じて脱酸剤の存在下で化合物 (II) と縮合反応に付すことができる。

#### 【0117】

上記縮合反応では、酸ハライドに変換する方法が好ましい。

#### 【0118】

なお、酸ハライドに変換する方法では、ジメチルホルムアミドなどを触媒として添加することにより反応を加速させることができる。

#### 【0119】

また、上記縮合反応では、4-ジメチルアミノピリジンなどを添加することにより、縮合反応を進行させる、あるいは加速させることができる。

#### 【0120】

必要に応じて使用される脱酸剤としては、無機塩基又は有機塩基などを用いることができる。無機塩基としては、例えば、炭酸アルカリ金属類（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等）、炭酸水素アルカリ金属類（炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、水酸化アルカリ金属類（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）などをあげることができ、有機塩基としては、例えば、鎖状アルキル三級アミン類（トリ

エチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等)、環状三級アミン類 (1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-5-エン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン等)、芳香族三級アミン類 (N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン)、ピリジン、ルチジン、コリジンなどがあげられる。とりわけ、本反応では、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンが好ましい。なお、本反応で脱酸剤を使用する場合、脱酸剤を溶媒として使用することもできる。

## 【0121】

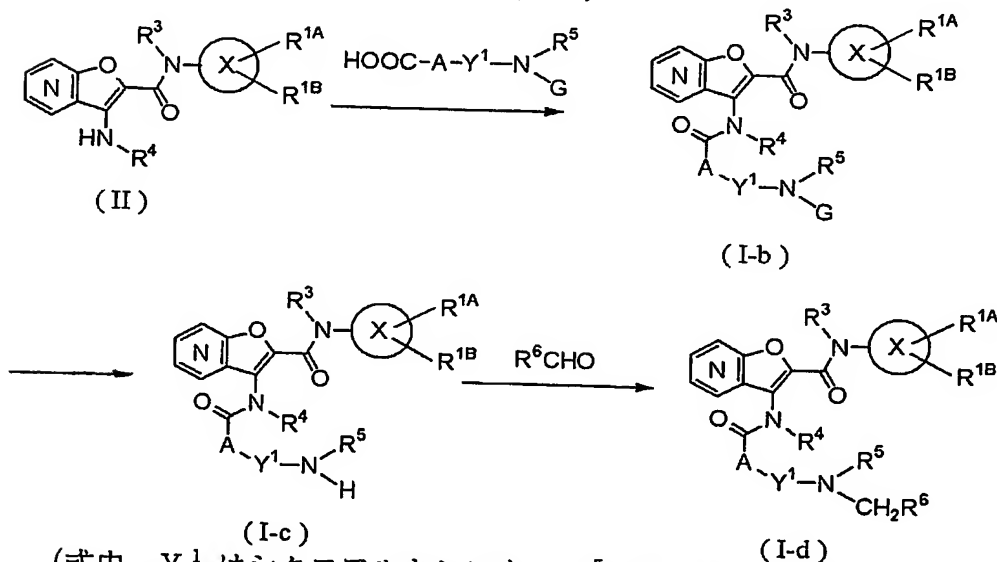
本反応の反応温度は通常-20℃から溶媒の還流温度であり、必要に応じて、これ以下の温度を適宜選択することができる。反応時間は通常30分から24時間であり、必要に応じて、これ以上またはこれ以下の時間を適宜選択することができる。

## 【0122】

上記縮合反応で溶媒を用いる場合、溶媒としては反応に支障をきたさない不活性溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、ハロゲン系溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等)、芳香族炭化水素系溶媒 (ベンゼン、トルエン、キシレン等)、エーテル系溶媒 (ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等)、ケトン系溶媒 (アセトン、メチルエチルケトン等)、エステル系溶媒 (酢酸エチル等)、アミド系溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等)、ニトリル系溶媒 (アセトニトリル等)、ジメチルスルホキシド、ピリジン、2, 6-ルチジン、水などがあげられ、これら溶媒の2以上の混合溶媒であってもよい。とりわけ、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ピリジンが好ましく、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジンおよびこれらの混合溶媒がより好ましい。

方法2: 化合物 (I) において、Yが基-N(G)R<sup>5</sup>、-NHR<sup>5</sup>、または-N(R<sup>5</sup>)CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup>により置換されたシクロアルキルである化合物 (I-a)、化合物 (I-b) または化合物 (I-c) は、以下の方法により製造することができる。

## (III-a)



(式中、Y<sup>1</sup> はシクロアルキレンを、R<sup>5</sup> は水素、アルキル、アシル、アルコキシカルボニルまたは不飽和異項環基を、R<sup>6</sup> は置換されていてもよいアルキルまたは不飽和異項環基を、Gは第3級ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどのアミノ保護基を示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物 (II) と化合物 (II-a) を縮合して化合物 (I-a) とした後、アミノ保護基を除去することにより、化合物 (I-b) を製造することができる。さらに、化

物 (I-b) をアルデヒド化合物  $R^6CHO$  を用いて還元的アルキル化反応に付すことにより化合物 (I-c) を製造することができる。

【0123】

化合物 (II) と化合物 (III-a) との縮合反応は、方法 1 と同様の条件により行うことができる。

【0124】

化合物 (I-a) の脱保護は、有機合成化学の分野における公知の方法により行うことができ、例えば、化合物 (I-b) において G が第 3 級ブトキシカルボニルの場合は、適当な溶媒 (ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルム、メタノール、エタノールなど) 中、酸 (塩酸、トリフルオロ酢酸など) と処理することにより化合物 (I-b) を製造することができる。

【0125】

化合物 (I-b) の還元的アルキル化反応は、適当な溶媒中、還元剤の存在下で、アルデヒド化合物  $R^6CHO$  と反応させることにより行うことができる。

【0126】

還元的アルキル化反応に用いられる還元剤としては、アミド結合などに影響を及ぼさない還元剤であればいかなるものでもよく、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの金属還元試薬があげられる。

【0127】

還元的アルキル化反応に用いられる溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、ハロゲン系溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等)、エーテル系溶媒 (ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等)、アミド系溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等)、ニトリル系溶媒 (アセトニトリル等)、芳香族炭化水素系溶媒 (ベンゼン、トルエン、キシレン等)、アルコール系溶媒 (メタノール、エタノール、プロパノール等)、水等があげられ、必要に応じて、これら 2 以上の溶媒の混合物であってもよい。なかでも、ジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、プロパノール等が好ましい。

【0128】

還元的アルキル化反応の反応温度は、通常  $-10^{\circ}\text{C}$  から溶媒の還流温度であり、とりわけ、氷冷下から室温が好ましい。また、反応時間は、通常 30 分から 24 時間であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

【0129】

また、上記還元剤に代えて、本反応は金属触媒 (パラジウム-炭素、白金-炭素、酸化白金、ラネーニッケル等) を用いた接触還元反応により行うことができる。

【0130】

本反応に用いられる溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、エーテル系溶媒 (ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等)、アミド系溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等)、エステル系溶媒 (酢酸エチル等)、芳香族炭化水素系溶媒 (ベンゼン、トルエン、キシレン等)、アルコール系溶媒 (メタノール、エタノール、プロパノール等)、水等があげられ、必要に応じて、これら 2 以上の溶媒の混合物であってもよい。なかでも、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノールが好ましい。

【0131】

本反応の反応温度は、通常  $-10^{\circ}\text{C}$  から溶媒の還流温度であり、とりわけ、氷冷下から室温が好ましい。本反応の反応時間は通常 30 分から 24 時間であり、必要に応じてこれ

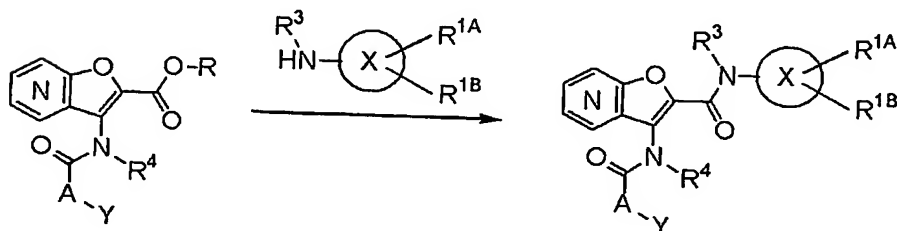
以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

【0132】

なお、還元的アルキル化反応は、反応を円滑に進行させるため、酢酸等の有機酸あるいは塩酸等の鉱酸を添加してもよい。

方法3：本発明化合物（I）は、以下の方法によっても製造することができる。

（V）



（IV）

（I）

（式中、Rは水素、炭素数1～4個のアルキルまたはカルボキシの保護基を示し、他の記号は前記と同義である。）

化合物（I）は、化合物（IV）と化合物（V）を縮合反応に付すことにより製造することができる。

【0133】

化合物（IV）と化合物（V）との縮合反応は、無溶媒中加熱するか、または適当な溶媒中、化合物（V）をトリ低級アルキルアルミニウム（トリメチルアルミニウムなど）またはジエチルジヒドロアルミニウムナトリウムなどを用いて対応するアルミニウムアミド化合物とした後、化合物（IV）と反応させることにより実施することができる。

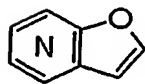
【0134】

溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、ハロゲン系溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等）、芳香族炭化水素系溶媒（ベンゼン、トルエン、キシレン等）、エーテル系溶媒（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等）、アミド系溶媒（N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等）、炭化水素系溶媒（ヘキサン等）、ジメチルスルホクロロメタン、クロロホルム、トルエン、キシレン、ヘキサンが好ましい。

【0135】

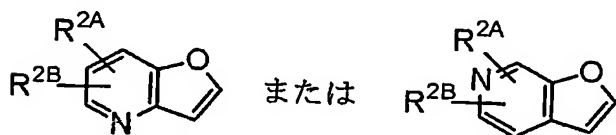
本反応は、冷却下～加熱下で幅広く実施することができ、例えば、-10℃～溶媒の沸点、とりわけ、氷冷下～60℃で好適に実施することができる。反応時間は、用いる溶媒により異なるが、通常1～12時間であり、好ましくは2～8時間である。

方法4：化合物（II）において、R<sup>4</sup>が水素であり、環



【0136】

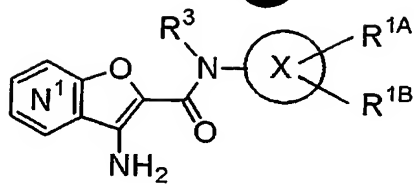
が



【0137】

（式中、各記号は前記と同義である。）

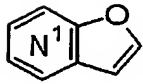
により表される化合物、すなわち、式（II-a）



(II-a)

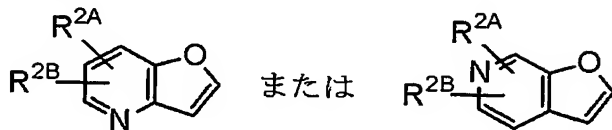
【0138】

(式中、環



【0139】

は

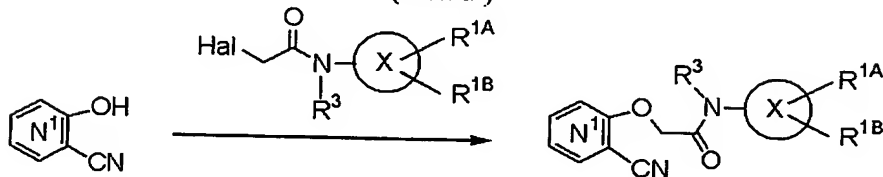


【0140】

を示し、他の記号は前記と同義である。)

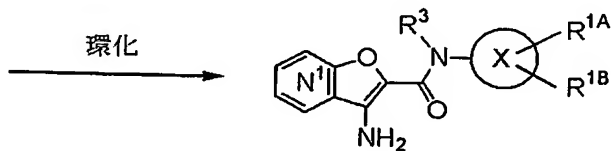
により表される化合物は、以下の方法により製造することができる。

(VII-a)



(VI-a)

(VIII-a)



(II-a)

(式中、H a l は塩素、臭素などのハロゲンを示し、他の記号は前記と同義である。)

(1) 化合物 (VI-a) の O-アルキル化反応は、塩基の存在下、必要に応じて適当な溶媒中で行うことができる。

【0141】

O-アルキル化反応で用いる塩基としては、例えば、無機塩基、有機塩基などをあげることができる。無機塩基としては、炭酸アルカリ金属類 (炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等)、炭酸水素アルカリ金属類 (炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、水酸化アルカリ金属類 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、水素化アルカリ金属類 (水素化ナトリウム類) などをあげることができる。O-アルキル化反応では、塩基とともにハロゲン化物 (ヨウ化ナトリウム、ヨウ化リチウム、ヨウ化カリウム、臭化リチウムなど)、好ましくはヨウ化物 (ヨウ化ナトリウム、ヨウ化リチウム、ヨウ化カリウムなど) を使用して行う。

【0142】



有機塩基としては、鎖状アルキル三級アミン類（トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等）、環状三級アミン類（1, 4-ジアザビシクロ[2. 2] オクタン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0] ノナ-5-エン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0] ウンデカ-7-エン等）、芳香族三級アミン類（N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、4-ジメチルアミノピリジン等）、ピリジン、ルチジン、コリジンなどをあげることができる。また、アルコキシアルカリ金属類（ナトリウムメトキシド、t-ブトキシカリウム等）などの塩基も用いることができる。本反応では、とりわけ、炭酸アルカリ金属類を用いることが好ましい。なお、本反応においては、上記塩基を溶媒として用いることもできる。

#### 【0143】

O-アルキル化反応で用いる溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、ケトン系溶媒（アセトン、メチルエチルケトン等）、芳香族炭化水素系溶媒（ベンゼン、トルエン、キシレン等）、エーテル系溶媒（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等）、アミド系溶媒（N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等）、ニトリル系溶媒（アセトニトリル等）、ジメチルスルホキシド、ピリジン、2, 6-ルチジンなどがあげられ、これら溶媒の2以上の混合溶媒であってもよい。とりわけ、ケトン系溶媒、アミド系溶媒が好ましい。

#### 【0144】

本反応の反応温度は、通常氷冷下から溶媒の還流温度である。本反応の反応時間は通常30分から24時間であり、必要に応じて、これ以上またはこれ以下の時間を適宜選択することができる。

#### 【0145】

(2) 化合物(VIII-a)の環化反応は、必要に応じて適当な溶媒中、塩基と処理することにより行うことができる。

#### 【0146】

環化反応に用いられる塩基としては、上記O-アルキル化反応で用いる塩基と同様の塩基を使用することができ、とりわけ、炭酸アルカリ金属類、環状三級アミン類が好ましい。

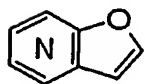
#### 【0147】

環化反応で溶媒が用いられる場合、溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、ケトン系溶媒（アセトン、メチルエチルケトン等）、芳香族炭化水素系溶媒（ベンゼン、トルエン、キシレン等）、エーテル系溶媒（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等）、アミド系溶媒（N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等）、ニトリル系溶媒（アセトニトリル等）、アルコール系溶媒（メタノール、エタノール、プロパノール、2-ブタノール等）、ジメチルスルホキシド、ピリジン、2, 6-ルチジンなどがあげられ、これら溶媒の2以上の混合溶媒であってもよい。なかでも、ケトン系溶媒、アミド系溶媒が好ましく、とりわけ、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノンが好ましい。

#### 【0148】

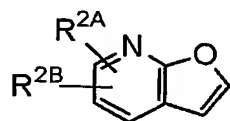
本反応の反応温度は、通常氷冷下から溶媒の還流温度である。環化反応の反応時間は通常30分から24時間であり、必要に応じて、これ以上またはこれ以下の時間を選択することもできる。

方法5：化合物(II)において、R<sup>4</sup>が水素であり、環

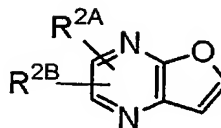


【0149】

が



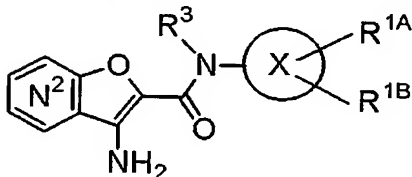
または



【0150】

(式中、各記号は前記と同義である。)

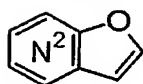
により表される化合物、すなわち、式 (II-b)



(II-b)

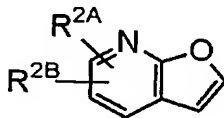
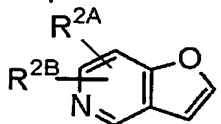
【0151】

(式中、環

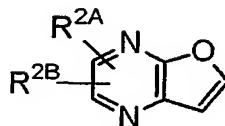


【0152】

は



または

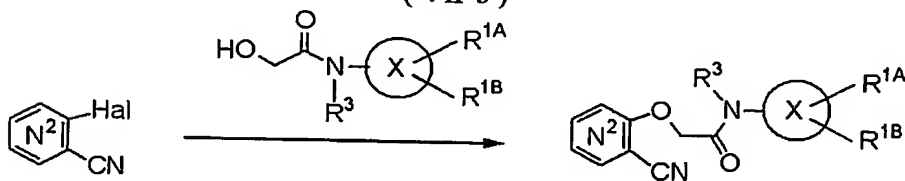


【0153】

を示し、他の記号は前記と同義である。)

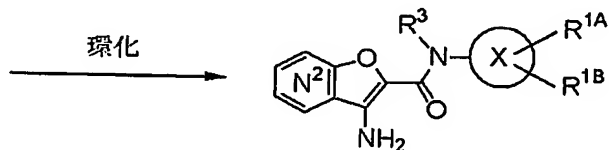
により表される化合物は、以下の方法により製造することができる。

(VII-b)



(VI-b)

(VIII-b)



(II-b)

(式中、各記号は前記と同義である。)

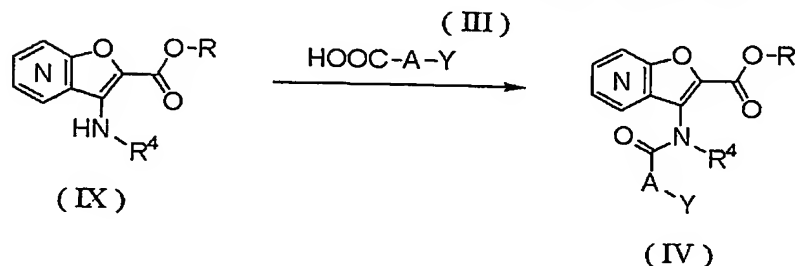
(1) 化合物 (VI-b) と化合物 (VII-b) との反応は、塩基の存在下、必要に応じて適当な溶媒中で行うことができる。本反応で用いる塩基としては、炭酸アルカリ金属類 (炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等)、水素化アルカリ金属類 (水素

化ナトリウム等)、アルコキシアルカリ金属類(ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシド等)が好ましく、とりわけ水素化ナトリウムが好ましい。用いる溶媒としては、アミド系溶媒(N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等)が好ましく、とりわけN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等が好ましい。

【0 1 5 4】

(2) 化合物 (VII I - b) の環化反応は、方法 3 の環化反応と同様の条件で行うことができる。

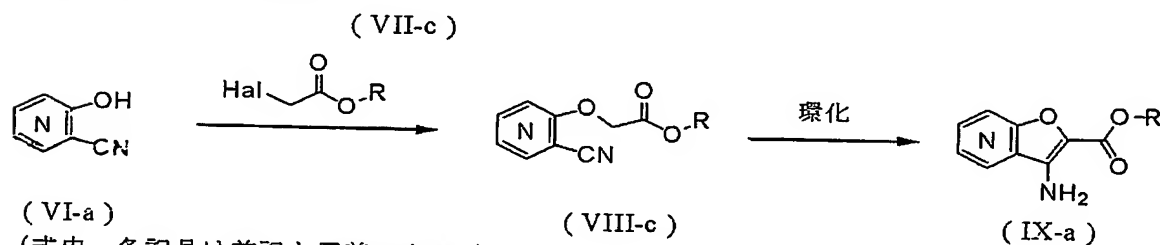
方法6：化合物（IV）は、以下の方法で製造することができる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物 (I V) は、化合物 (I X) と化合物 (I I I) を縮合反応に付すことにより製造することができる。本縮合反応は、方法 1 と同様の条件で実施することができる。

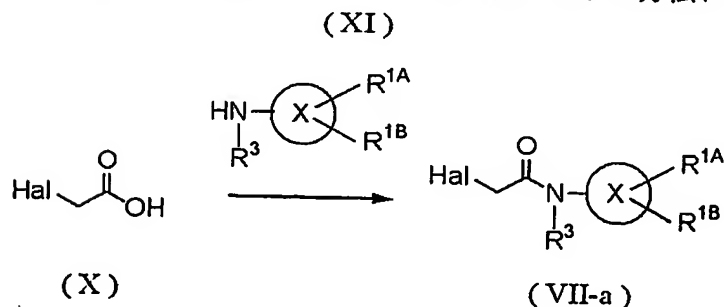
方法7：化合物（IX）において、 $R^4$  が水素の化合物（IX-a）は、以下の方法で製造することができる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物(VI-a)を化合物(VII-c)と塩基の存在下でO-アルキル化反応に付して化合物(VIII-c)とした後、環化させることにより化合物(IX-a)を製造することができる。本O-アルキル化反応および環化反応は方法4と同様の条件で実施することができる。

方法 3：化合物 (VII-a) は、以下の方法により製造することができる。



(なお、各記号は前記と同義である。)

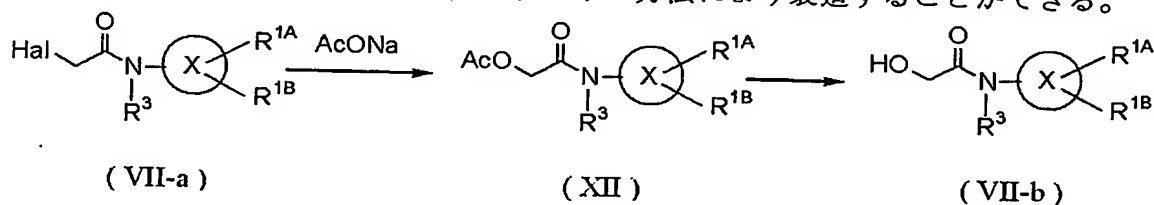
化合物 (V I I - a) は、化合物 (X) と化合物 (X I) を縮合剤を用いて通常の縮合反応に付すか、あるいは化合物 (X) を反応性誘導体 (酸ハライド、混合酸無水物、活性エステル等) に変換した後、化合物 (X I) と反応させることにより製造することができ

る。

【0155】

本反応は、方法1と同様の条件により行うことができ、特に、化合物(X)の反応性誘導体(酸ハライド)を用いて行うことが好ましい。

方法9: 化合物(VII-b)は、以下の方法により製造することができる。



(式中、Acはアセチルを示し、他の記号は前記と同義である。)

ハライドを水酸基に変換する一般的な方法に準じて、適当な溶媒中で化合物(VII-a)と酢酸ナトリウムを反応させ、得られた化合物(XII)を加溶媒分解あるいは加水分解することにより化合物(VII-b)を製造することができる。

【0156】

本反応に用いられる溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であればいかなるものでもよく、アミド系溶媒(N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等)を用いることが好ましい。

【0157】

本反応の反応温度は通常0℃~100℃であり、必要に応じて、これ以上またはこれ以下の温度を適宜選択することができる。本反応の反応時間は通常30分から24時間であり、必要に応じて、これ以上またはこれ以下の時間を適宜選択することができる。

【0158】

化合物(XII)をアルコール(メタノール、エタノールなど)、水などの溶媒中で無機塩基等と処理するか、もしくは不活性溶媒中でアルコキシアルカリ金属類または無機塩基と処理することにより製造することができる。

【0159】

本反応に用いられる無機塩基としては、炭酸アルカリ金属類(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等)、水酸化アルカリ金属類(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)などがあげられ、とりわけ、炭酸アルカリ金属類が好ましい。

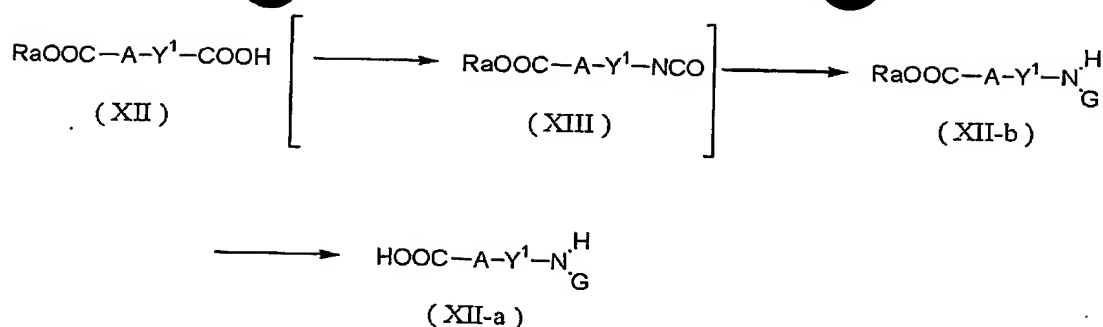
【0160】

本反応に用いられるアルコキシアルカリ金属類としては、ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシドなどがあげられる。

【0161】

本反応に用いられる溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール、プロパノール、2-ブタノール等)、水、アミド系溶媒(N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等)などがあげられ、これら溶媒の2以上の混合溶媒であってもよい。なかでも、メタノール、水が好ましい。

方法10: 化合物(III-a)において、R<sup>5</sup>が水素の化合物は、以下の方法により製造することができる。



(式中、R a はメチルなどのアルキルを示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物 (X I I I) を適当な溶媒中、塩基の存在下、必要に応じて活性化剤の存在下でアジ化剤と処理してクルチウス (Curtius) 転位反応に付することにより化合物 (X V I) とした後、アルコールと処理することにより化合物 (X I I I - b) とし、加水分解することにより化合物 (X I I I - a) を製造することができる。

#### 【0162】

クルチウス転位反応に用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどがあげられる。

#### 【0163】

クルチウス転位反応に必要なに応じて用いられる活性化剤としては、クロル炭酸メチル、クロル炭酸エチル、クロル炭酸イソプロピル、クロル炭酸イソブチル、クロル炭酸フェニルなどがあげられる。

#### 【0164】

クルチウス転位反応に用いられるアジ化剤としてはアジ化ナトリウム、ジフェニルリン酸アジドなどがあげられる。

#### 【0165】

クルチウス転位反応に用いられる溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、クロロホルム、ジクロロエタン、酢酸エチル、アセトニトリル、第3級ブチルアルコール、などがあげられる。なお、第3級ブチルアルコールを溶媒として使用する場合は、必ずしも下記のアルコール処理を行う必要はなく、上記処理のみで化合物 (X I I I - b) を得ることができる。

#### 【0166】

クルチウス転位反応の反応温度は通常 -20 ~ 150℃ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

#### 【0167】

クルチウス転位反応の反応時間は、通常30分から10時間の範囲であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

#### 【0168】

化合物 (X I I I - b) への反応に用いられるアルコールとしては、例えば、フェニルを有していてもよい炭素数1~4個の直鎖または分枝鎖状のアルコールであり、具体的には、メタノール、エタノール、第3級ブチルアルコール、ベンジルアルコールなどがあげられる。

#### 【0169】

化合物 (X I I I - b) への反応の反応温度は通常 -20℃ ~ 溶媒の還流温度であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

#### 【0170】

化合物 (X I I I - b) への反応の反応時間は、通常30分から24時間の範囲であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

#### 【0171】

本方法で得られた化合物 (X I I I - b) を有機合成化学の分野で通常用いられる公知

の加水分解反応に付すことにより、化合物 (X I I I - a) へ誘導することができる。

#### 方法 11:

本発明化合物において、アミノ基を有する場合、有機合成化学の分野における公知の方法により、N-アルキル化またはN-アシル化をすることができる。本発明化合物において、カルバモイル基、アミド基を有する場合、有機合成化学の分野における公知の方法により、N-アルキル化をすることができる。本発明化合物において、カルボキシル基を有する場合、有機合成化学の分野における公知の方法により、エステル化、アミド化をすることができる。また、本発明化合物において、エステル、アミドを有する場合、有機合成化学の分野における公知の方法により、加水分解または還元することにより対応するカルボン酸化合物、アルコール化合物またはアミン化合物に変換することができる。

#### 【0172】

このようにして得られる本発明化合物は再結晶法、カラムクロマト法などの有機合成化学の分野における公知の方法により単離精製することができる。

#### 【発明の効果】

#### 【0173】

本発明の化合物 (I) またはその薬理的に許容しうる塩は、優れた活性化血液凝固第 X 因子阻害作用を有することから、哺乳動物 (例えば、ヒト、サル、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモットなど) に対して、血栓ならびに塞栓によって引き起こされる各種疾患、例えば、狭心症、不安定狭心症、脳血栓、脳梗塞、脳塞栓、一過性脳虚血発作 (TIA)、くも膜下出血後の脳血管れん縮等の虚血性脳血管障害、冠動脈血栓形成による虚血性心疾患、うっ血性慢性心不全、心筋梗塞、急性心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、肺血管障害、エコノミークラス症候群、腎疾患 (糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、IgA腎症等)、アテローム硬化症を伴った血栓形成、末梢動脈閉塞症、末梢静脈閉塞症、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群 (DIC)、人工血管術後または人工弁あるいは関節置換後の血栓形成、間欠性跛行、経皮的経管式冠動脈形成術 (PTCA) あるいは経皮的経管式冠動脈再開通療法 (PTCR) 等の血行再建後の血栓形成および再開塞、全身性炎症性反応症候群 (SIRS)、多臓器不全 (MODS)、体外循環時の血栓形成、採血時の血液凝固、糖尿病性循環障害、移植時の拒絶反応、移植時の臓器保護あるいは機能改善などの予防または治療に有用である。

#### 【0174】

また、本発明化合物は、優れた活性化血液凝固第 X 因子阻害作用を有すると同時に、毒性が軽減され、既存薬の副作用 (出血など) がほとんどみられない特徴を有する。

#### 【0175】

本発明の化合物 (I) またはその薬理的に許容しうる塩は、当該化合物の治療上有効量および薬理的に許容される担体からなる医薬組成物に製剤化することができる。薬理的に許容される担体としては、希釈剤、結合剤 (シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガカント、ポリビニルピロリドン)、賦形剤 (乳糖、ショ糖、コーンスターチ、リン酸カリウム、ソルビット、グリシン)、滑沢剤 (ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ)、崩壊剤 (バレイショデンプン) および湿潤剤 (ラウリル硫酸ナトリウム) 等を挙げることができる。

#### 【0176】

本発明の化合物 (I) またはその薬理的に許容しうる塩は、経口的または非経口的に投与することができ、適当な医薬製剤として用いることができる。経口的に投与する場合の適当な医薬製剤としては、例えば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤などの固体製剤、あるいは溶液製剤、懸濁製剤または乳化製剤などが挙げられる。非経口的に投与する場合の適当な医薬製剤としては、坐剤、注射用蒸留水、生理食塩水またはブドウ糖水溶液などを用いた注射剤または点滴製剤、あるいは吸入剤等が挙げられる。

#### 【0177】

本発明の化合物 (I) またはその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態或いは疾患の種類・程度によっても異なるが、通常、1日当たり約 0.1

～50 mg/kg、とりわけ約0.1～30 mg/kg程度とするのが好ましい。

【発明を実施するための最良の形態】

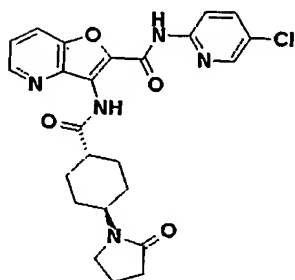
【0178】

以下、本発明を実施例、参考例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

【実施例】

【0179】

実施例1：N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシル]カルボニル } アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド



参考例2で得られたトランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸22.0gを塩化チオニル150mlに溶解し、室温にて6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をクロロホルム500mlに懸濁し、氷冷下、参考例24で得られた3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキアミド20.0gを少しずつ加えた。続いて、ピリジン56mlを滴下した後、反応液を室温に戻し、15時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル/メタノール=10/1に続き、クロロホルム）にて精製した。得られた残渣を加温下で酢酸エチルに懸濁し、析出物を濾取後、乾燥し、表題化合物32.2gを得た。

APCI-MS M/Z: 482/484 [M+H]<sup>+</sup>。

また、表題化合物をメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、硫酸および塩酸と常法にて処理することにより、対応する表題化合物の塩を得た。

・メタンスルホン酸塩

: APCI-MS M/Z: 482/484 [M+H]<sup>+</sup>。

・2メタンスルホン酸塩

: APCI-MS M/Z: 482/484 [M+H]<sup>+</sup>。

・ベンゼンスルホン酸塩

: APCI-MS M/Z: 482/484 [M+H]<sup>+</sup>。

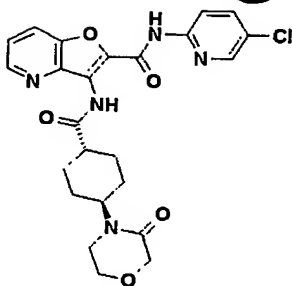
・2ベンゼンスルホン酸塩

: APCI-MS M/Z: 482/484 [M+H]<sup>+</sup>。

・硫酸塩: APCI-MS M/Z: 482/484 [M+H]<sup>+</sup>。

・塩酸塩: APCI-MS M/Z: 482/484 [M+H]<sup>+</sup>。

実施例2：N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル } アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド



参考例 4 で得られたトランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル)シクロヘキサ  
ンカルボン酸 118 mg を塩化チオニル 3 ml に溶解し、室温にて 12 時間攪拌した。反  
応液を減圧下濃縮後、残渣をクロロホルム 5 ml に溶解し、氷冷下、参考例 24 で得られ  
た 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)プロ[3, 2-b]ピリジン-2  
-カルボキアミド 100 mg を加えた。続いて、ピリジン 280  $\mu$ l を加え、反応液を室  
温に戻し、12 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホ  
ルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、  
溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶  
出溶媒：酢酸エチルに続き、酢酸エチル/メタノール=10/1）にて精製した。得られ  
た固体を酢酸エチル-ジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物 120 mg を得た  
。

APCI-MS  $M/Z$ : 498/500  $[M+H]^+$ 。

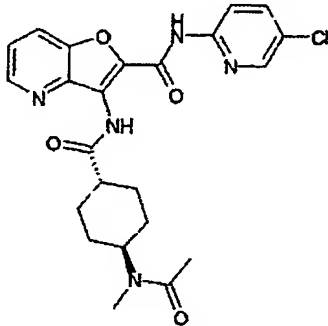
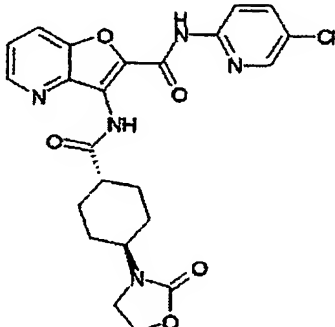
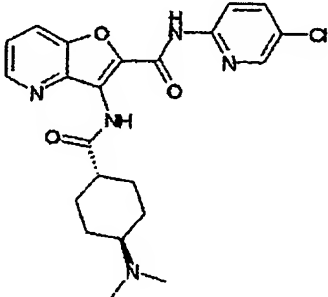
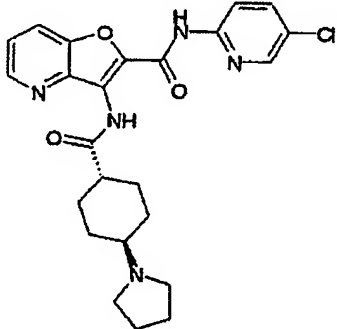
実施例 3 ~ 78

対応するアミノ化合物とカルボン酸化合物を実施例 2 と同様の方法で処理することによ  
り、以下の化合物を得た。

【0180】

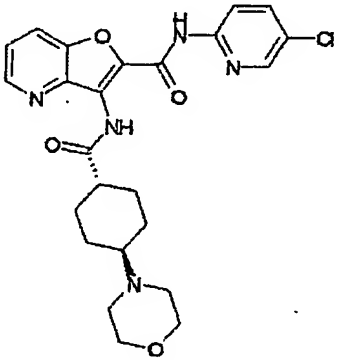
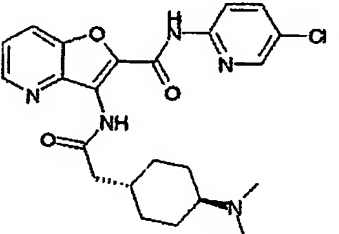
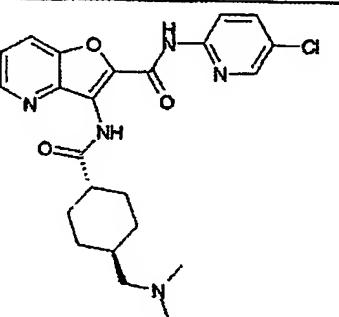
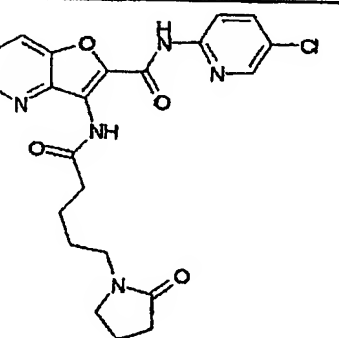


【表 1】

実施例番号	構造式	恒数等
3		APCI-MS M/Z : 470/472 [M+H] +
4		APCI-MS M/Z : 484/486 [M+H] +
5		APCI-MS M/Z : 442/444 [M+H] +
6		APCI-MS M/Z : 468/470 [M+H] +

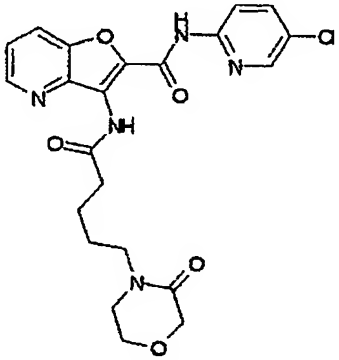
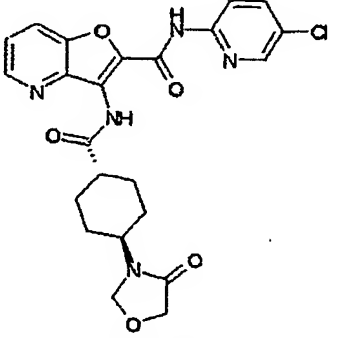
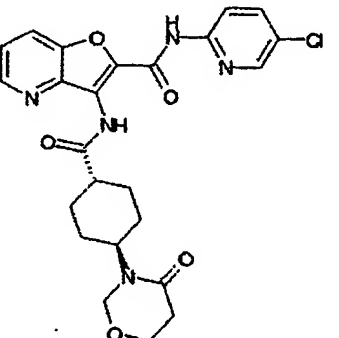
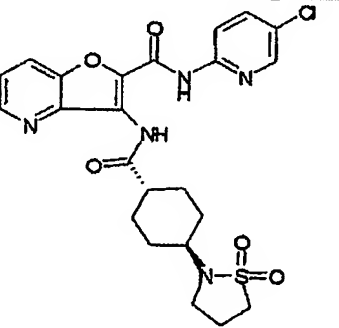
【0181】

【表 2】

実施例番号	構造式	恒数等
7		APCI-MS M/Z : 484/486 [M+H] +
8		APCI-MS M/Z : 456/458 [M+H] +
9		APCI-MS M/Z : 456/458 [M+H] +
10		APCI-MS M/Z : 456/458 [M+H] +

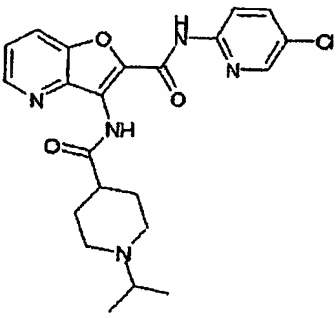
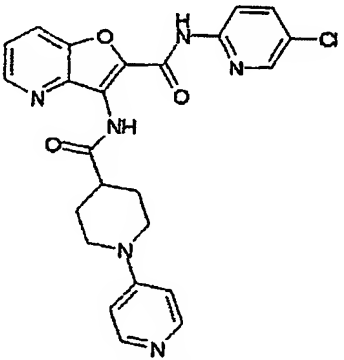
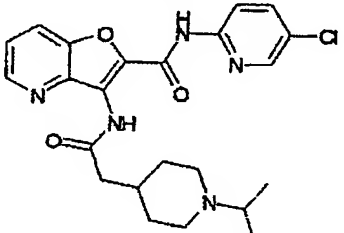
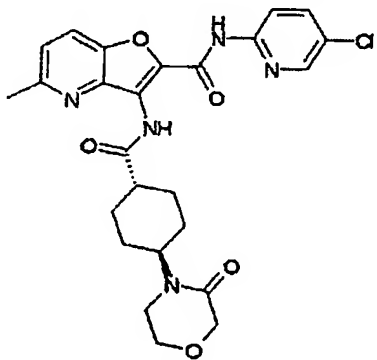
【0182】

【表 3】

実施例番号	構造式	恒数等
1 1		APCI-MS M/Z : 472/474 [M+H] +
1 2		APCI-MS M/Z : 484/486 [M+H] +
1 3		APCI-MS M/Z : 498/500 [M+H] +
1 4		APCI-MS M/Z : 518/520 [M+H] +

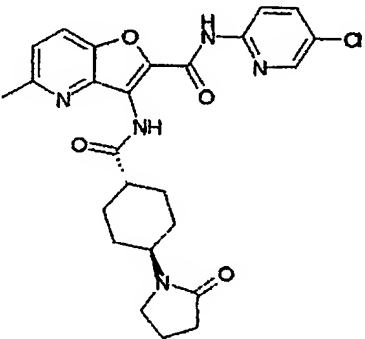
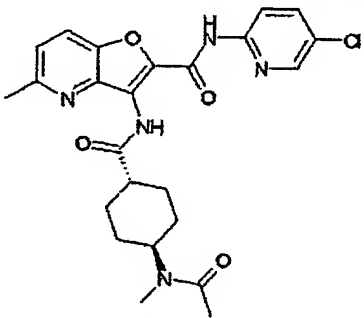
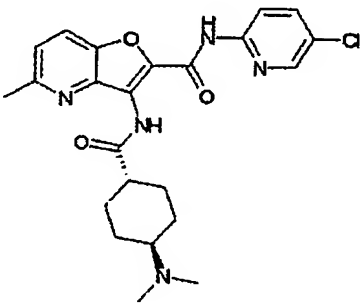
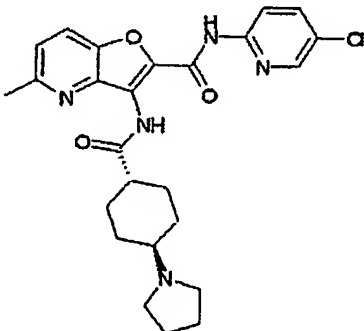
【0183】

【表 4】

実施例番号	構造式	恒数等
15		APCI-MS M/Z : 442 / 444 [M+H] +
16		ESI-MS M/Z : 477 / 479 [M+H] +
17		APCI-MS M/Z : 456 / 458 [M+H] +
18		APCI-MS M/Z : 512 / 514 [M+H] +

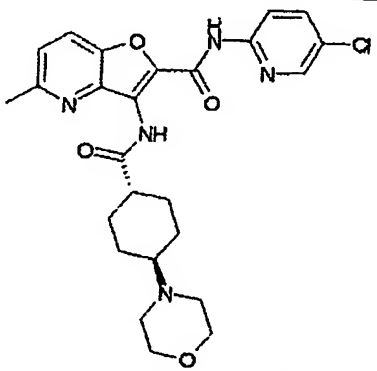
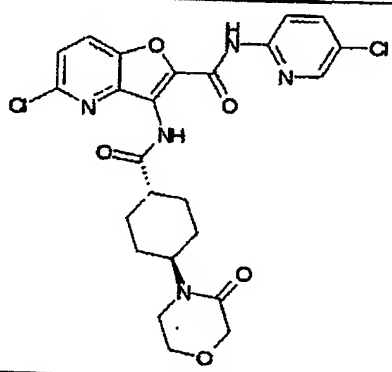
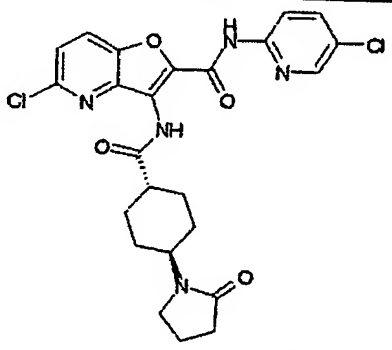
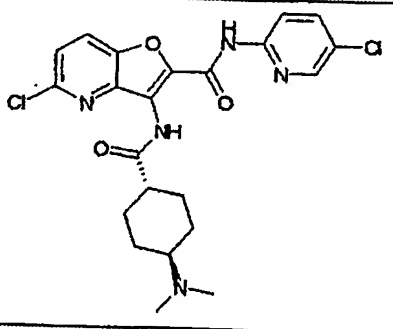
【0184】

【表 5】

実施例番号	構造式	恒数等
19		APCI-MS M/Z : 496/498 [M+H] +
20		APCI-MS M/Z : 484/486 [M+H] +
21		APCI-MS M/Z : 456/458 [M+H] +
22		APCI-MS M/Z : 482/484 [M+H] +

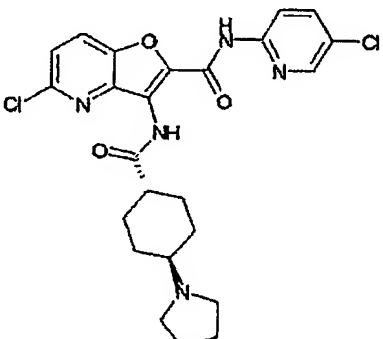
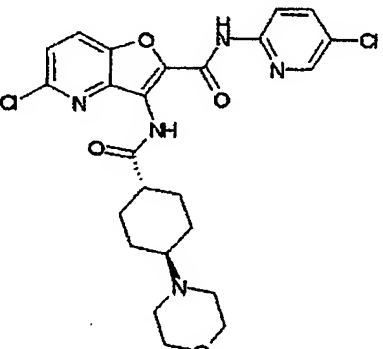
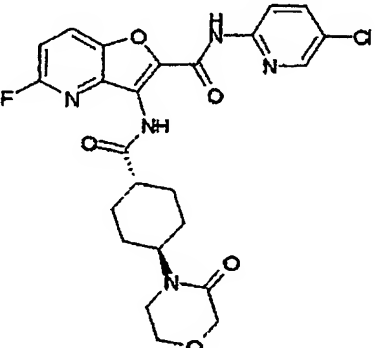
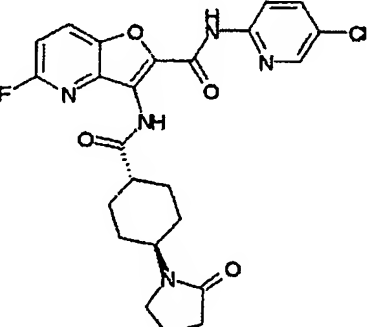
【0185】

【表 6】

実施例番号	構造式	恒数等
23		APCI-MS M/Z : 498/500 [M+H] +
24		APCI-MS M/Z : 532/534 [M+H] +
25		APCI-MS M/Z : 516/518 [M+H] +
26		APCI-MS M/Z : 476/478 [M+H] +

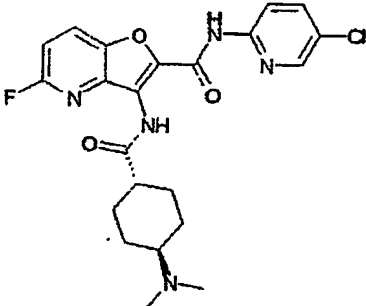
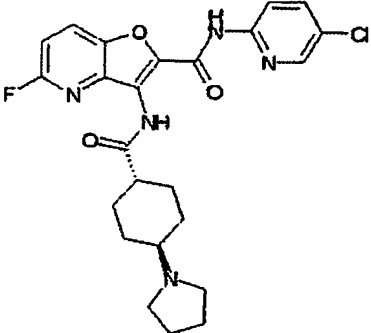
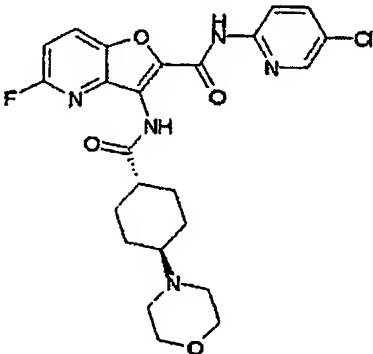
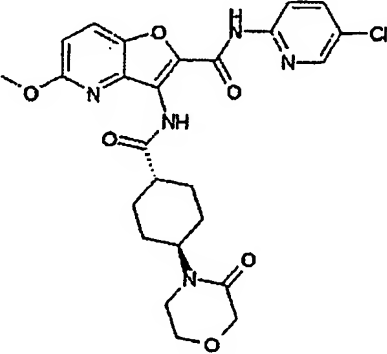
【0186】

【表 7】

実施例番号	構造式	恒数等
27		APCI-MS M/Z : 502/504 [M+H] <sup>+</sup>
28		APCI-MS M/Z : 518/520 [M+H] <sup>+</sup>
29		APCI-MS M/Z : 516/518 [M+H] <sup>+</sup>
30		APCI-MS M/Z : 500/502 [M+H] <sup>+</sup>

【0187】

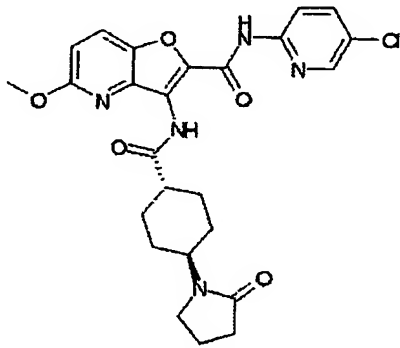
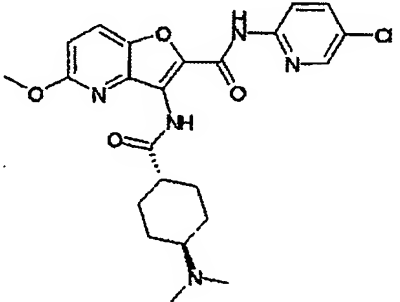
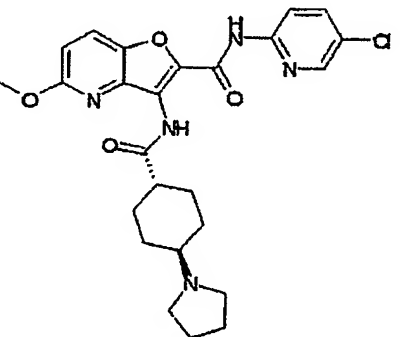
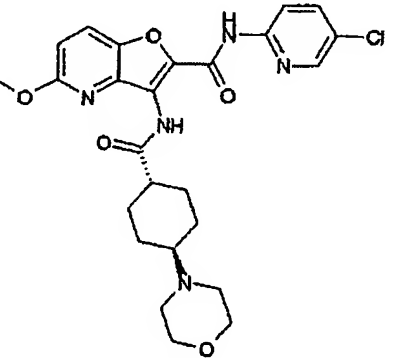
【表 8】

実施例番号	構造式	恒数等
31		APCI-MS M/Z : 460/462 [M+H] +
32		APCI-MS M/Z : 486/488 [M+H] +
33		APCI-MS M/Z : 502/504 [M+H] +
34		APCI-MS M/Z : 528/530 [M+H] +

【0188】

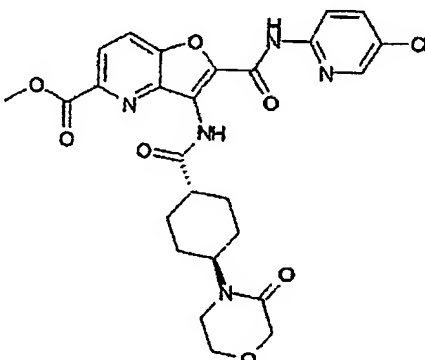
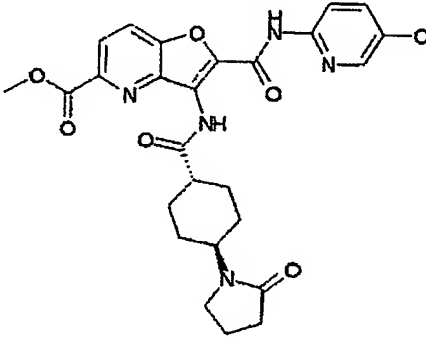
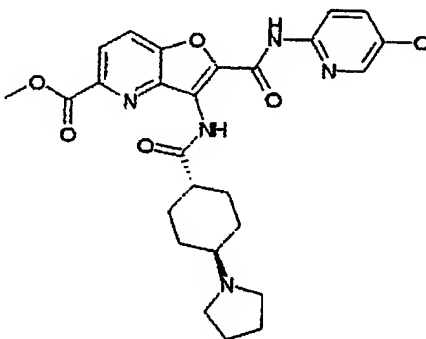
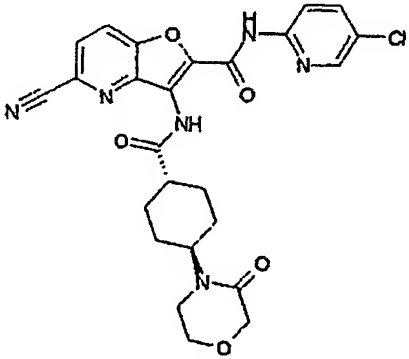


【表 9】

実施例番号	構造式	恒数等
35		APCI-MS M/Z : 512 / 514 [M+H] +
36		APCI-MS M/Z : 472 / 474 [M+H] +
37		APCI-MS M/Z : 498 / 500 [M+H] +
38		APCI-MS M/Z : 514 / 516 [M+H] +

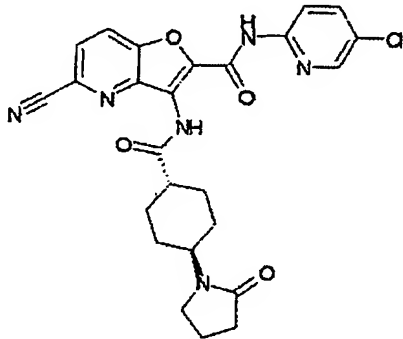
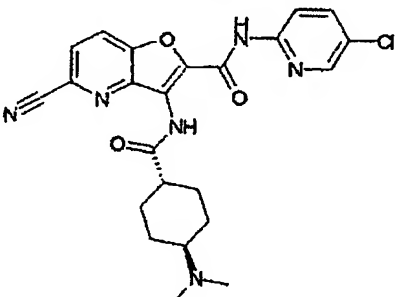
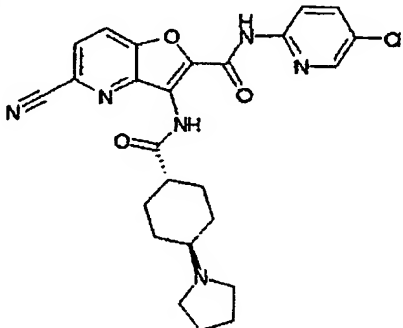
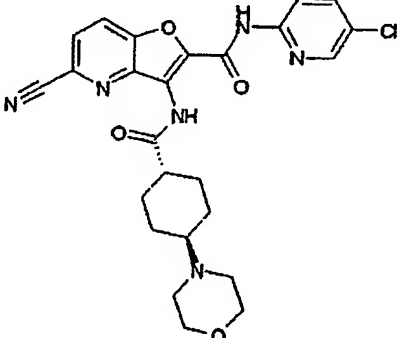
【0189】

【表 10】

実施例番号	構造式	恒数等
39		APCI-MS M/Z : 556/558 [M+H] +
40		APCI-MS M/Z : 540/542 [M+H] +
41		APCI-MS M/Z : 526/528 [M+H] +
42		APCI-MS M/Z : 523/525 [M+H] +

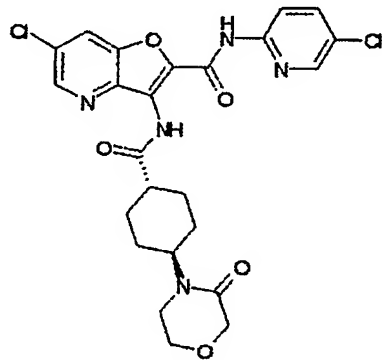
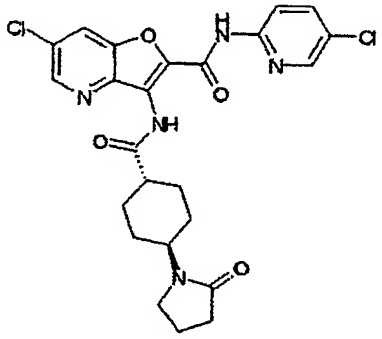
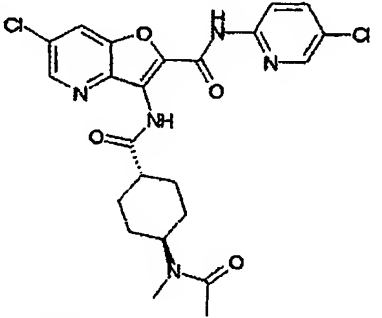
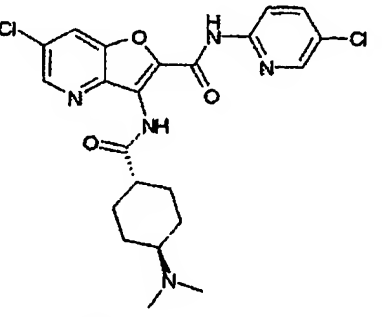
【0190】

【表 11】

実施例番号	構造式	恒数等
43		APCI-MS M/Z : 507/509 [M+H] +
44		APCI-MS M/Z : 467/469 [M+H] +
45		APCI-MS M/Z : 493/495 [M+H] +
46		APCI-MS M/Z : 509/511 [M+H] +

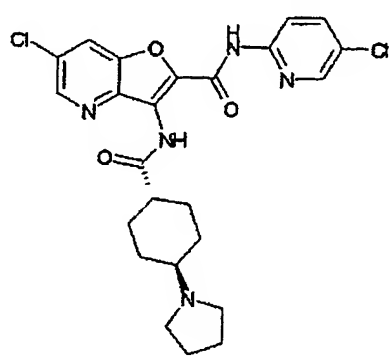
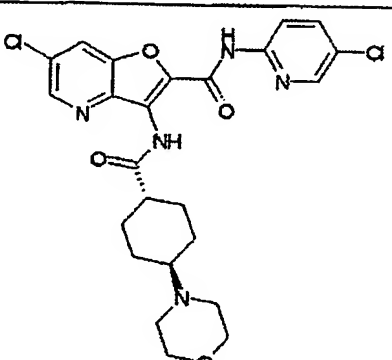
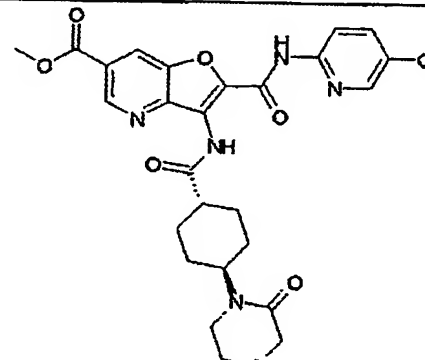
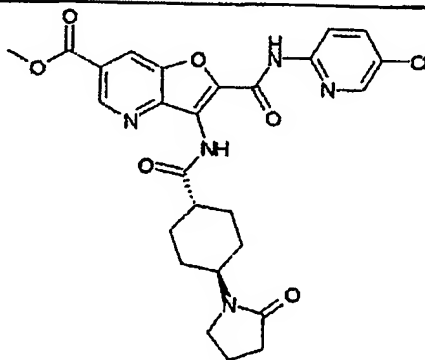
【0191】

【表 12】

実施例番号	構造式	恒数等
47		APCI-MS M/Z : 532/534 [M+H] +
48		APCI-MS M/Z : 516/518 [M+H] +
49		APCI-MS M/Z : 504/506 [M+H] +
50		APCI-MS M/Z : 476/478 [M+H] +

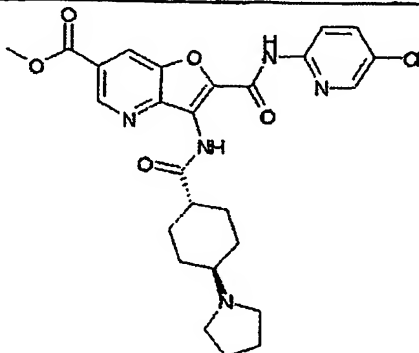
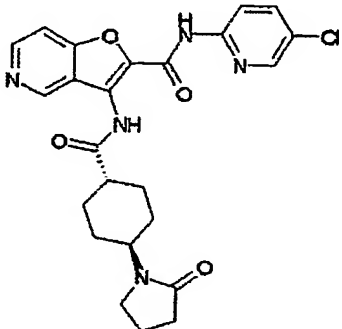
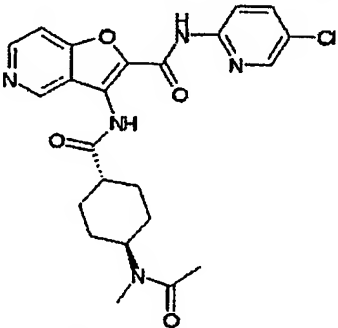
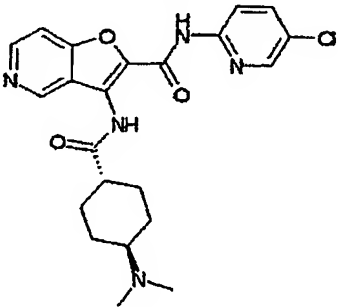
【0192】

【表 13】

実施例番号	構造式	恒数等
51		APCI-MS M/Z : 502/504 [M+H] +
52		APCI-MS M/Z : 518/520 [M+H] +
53		APCI-MS M/Z : 556/558 [M+H] +
54		APCI-MS M/Z : 540/542 [M+H] +

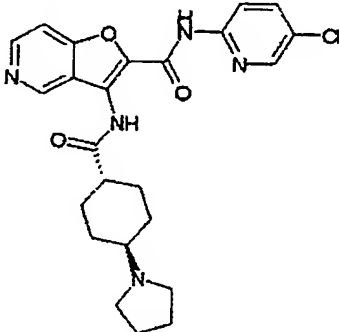
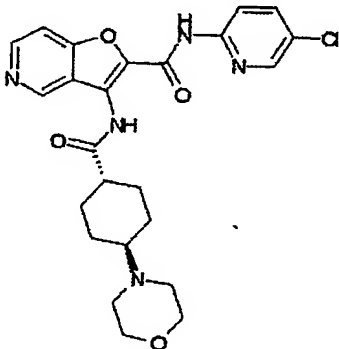
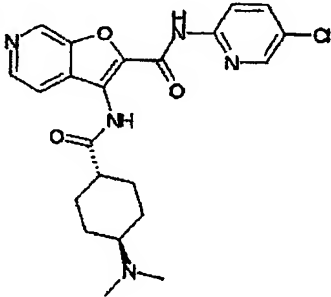
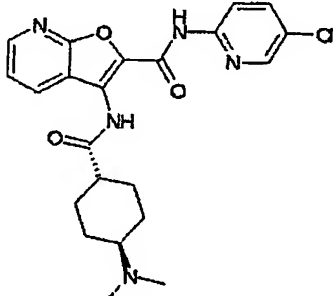
【0193】

【表 14】

実施例番号	構造式	恒数等
55		APCI-MS M/Z : 526/528 [M+H] <sup>+</sup>
56		APCI-MS M/Z : 482/484 [M+H] <sup>+</sup>
57		APCI-MS M/Z : 470/472 [M+H] <sup>+</sup>
58		APCI-MS M/Z : 442/444 [M+H] <sup>+</sup>

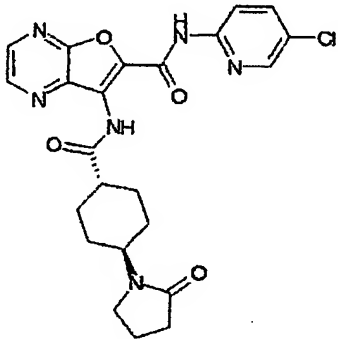
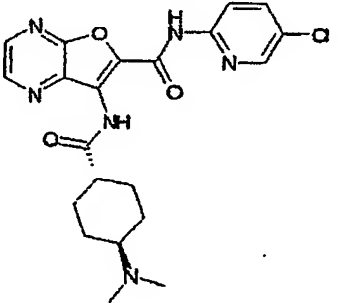
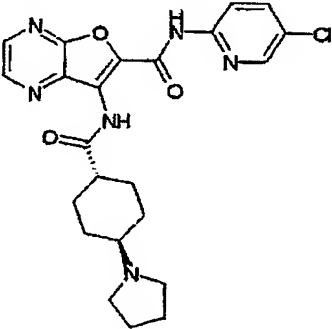
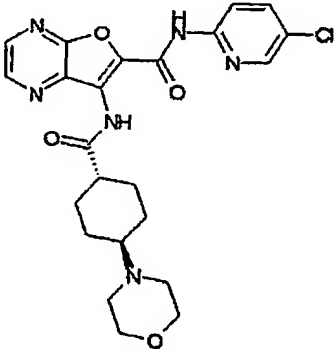
【0194】

【表 15】

実施例番号	構造式	恒数等
59		APCI-MS M/Z : 468/470 [M+H] +
60		APCI-MS M/Z : 484/486 [M+H] +
61		APCI-MS M/Z : 442/444 [M+H] +
62		APCI-MS M/Z : 442/444 [M+H] +

【0195】

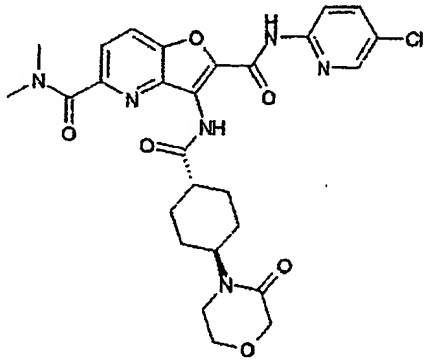
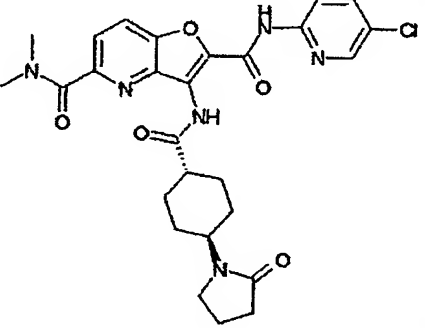
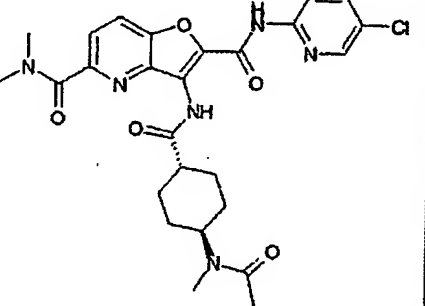
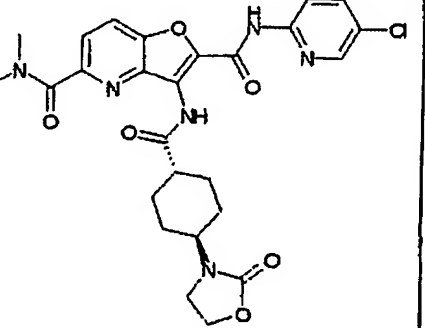
【表 16】

実施例番号	構造式	恒数等
63		APCI-MS M/Z : 483/485 [M+H] +
64		APCI-MS M/Z : 443/445 [M+H] +
65		APCI-MS M/Z : 469/471 [M+H] +
66		APCI-MS M/Z : 485/487 [M+H] +

【0196】

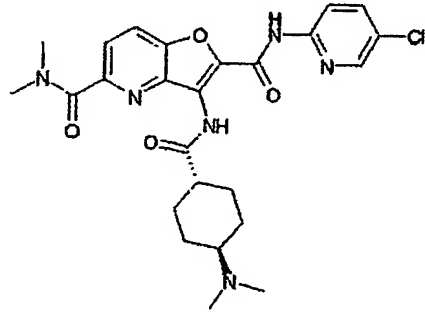
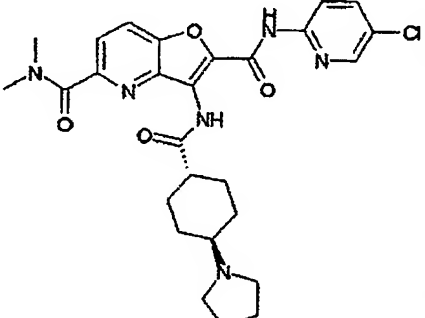
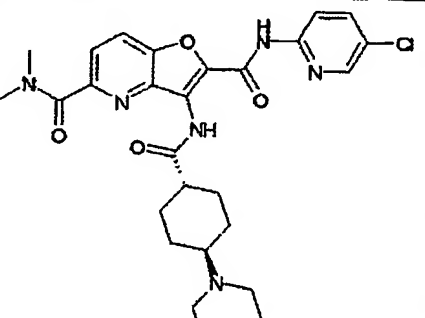
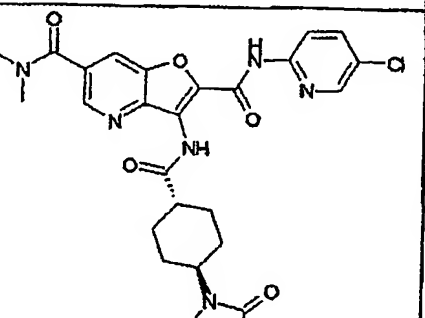


【表 17】

実施例番号	構造式	恒数等
67		APCI-MS M/Z : 569/571 [M+H] +
68		APCI-MS M/Z : 553/555 [M+H] +
69		APCI-MS M/Z : 541/543 [M+H] +
70		APCI-MS M/Z : 555/557 [M+H] +

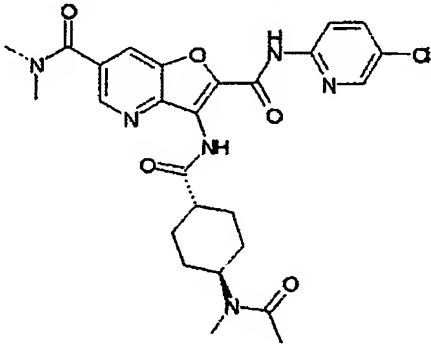
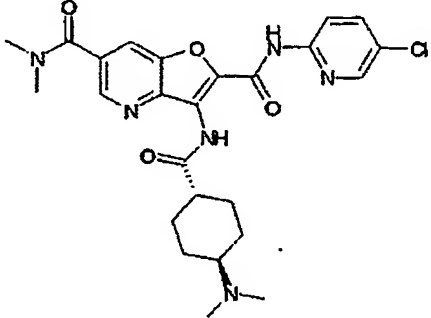
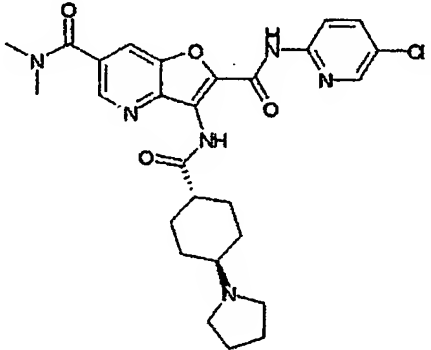
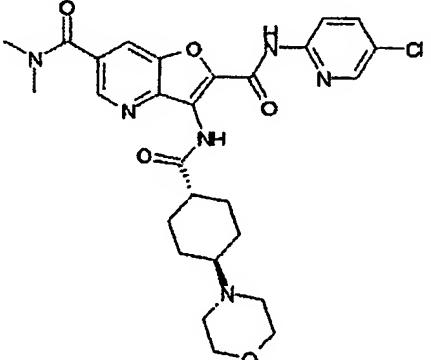
【0197】

【表 18】

実施例番号	構造式	恒数等
71		APCI-MS M/Z : 513/515 [M+H] +
72		APCI-MS M/Z : 539/541 [M+H] +
73		APCI-MS M/Z : 555/557 [M+H] +
74		APCI-MS M/Z : 553/555 [M+H] +

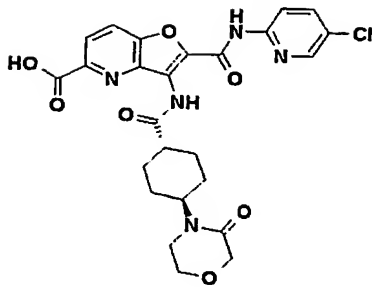
【0198】

【表 19】

実施例番号	構造式	恒数等
75		APCI-MS M/Z : 541/543 [M+H] +
76		APCI-MS M/Z : 513/515 [M+H] +
77		APCI-MS M/Z : 539/541 [M+H] +
78		APCI-MS M/Z : 555/557 [M+H] +

【0199】

実施例 79: 2- | [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル | -3- ( | [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル | アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸



実施例 39 で得られた 2- { [ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル } -3- ( { [トランス-4- (3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸メチル 9.40 g をテトラヒドロフラン 135 ml に懸濁し、氷冷下、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 34 ml を加えた後、室温に戻し 3 時間攪拌した。反応液に氷冷下 2 規定塩酸 17 ml を注ぎ、反応液を減圧下濃縮した。残渣を水に懸濁後、濾取した。得られた固体を水およびジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し、表題化合物 7.83 g を得た。

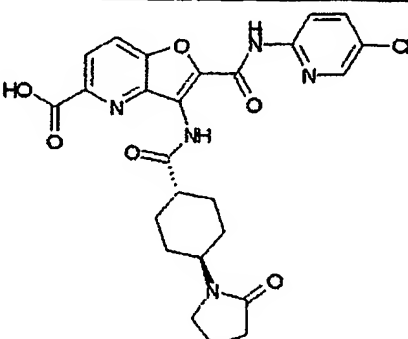
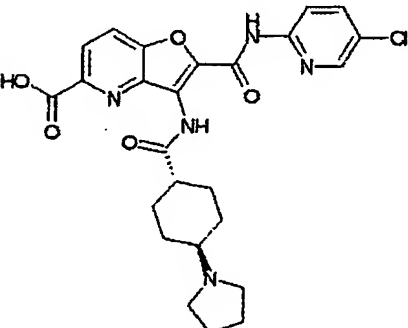
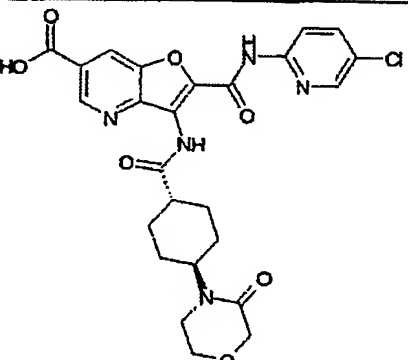
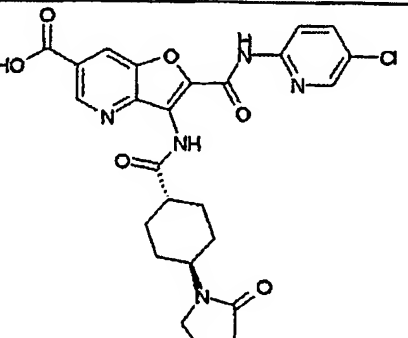
ESI-MS  $M/Z$ : 540/542  $[M-H]^-$ 。

実施例 80 ~ 84

対応する原料化合物を実施例 79 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

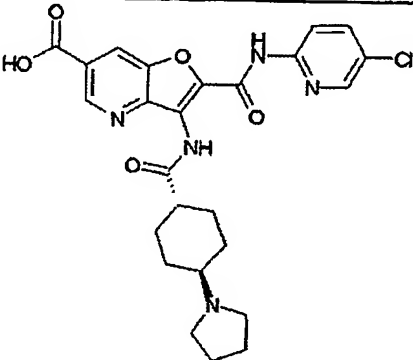
【0200】

【表 20】

実施例番号	構造式	恒数等
80		ESI-MS M/Z : 524/526 [M-H] -
81		ESI-MS M/Z : 510/512 [M-H] -
82		ESI-MS M/Z : 540/542 [M-H] -
83		ESI-MS M/Z : 524/526 [M-H] -

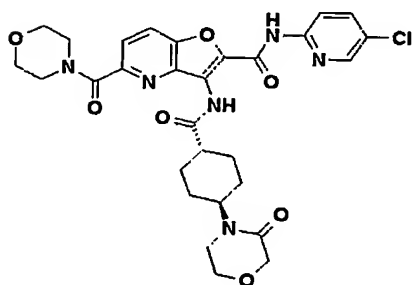
【0201】

【表 21】

実施例番号	構造式	恒数等
84		ESI-MS M/Z : 510/512 [M-H] -

## 【0202】

実施例 85: N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-3-( {[トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド



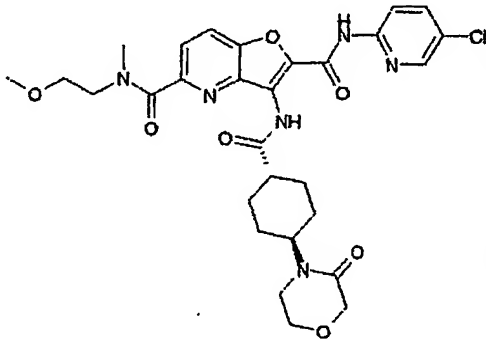
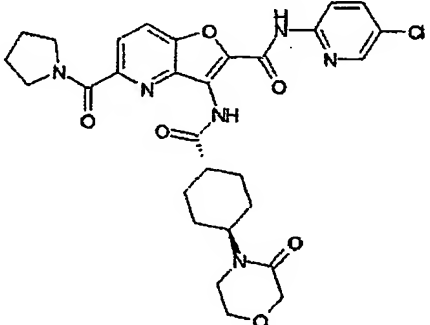
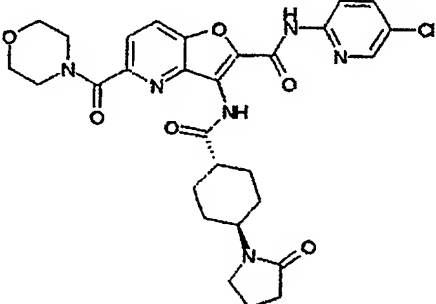
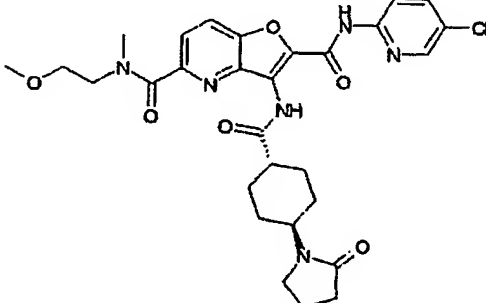
実施例 79 で得られた 2- {[ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル } -3- ( {[トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸 100 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 3 ml に溶解し、モルホリン 32  $\mu$  l、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 50 mg および塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 71 mg を順次加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフランで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルに懸濁後、固体を濾取し、表題化合物 109 mg を得た。  
APCI-MS M/Z : 611/613 [M+H]<sup>+</sup>。

実施例 86 ~ 93

対応する原料化合物を実施例 85 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

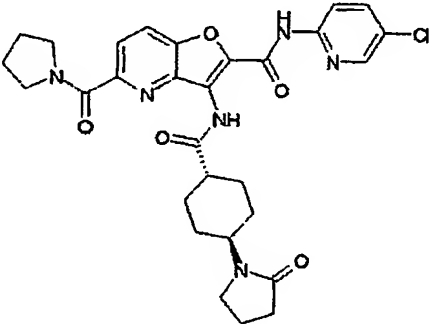
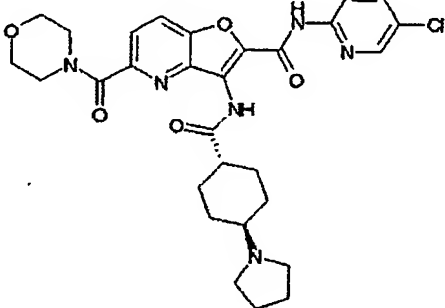
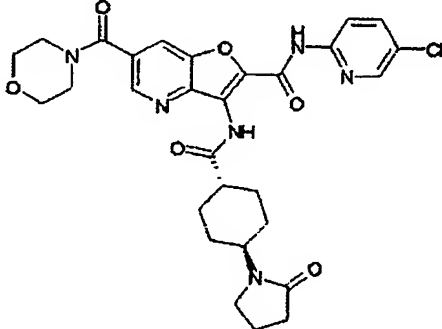
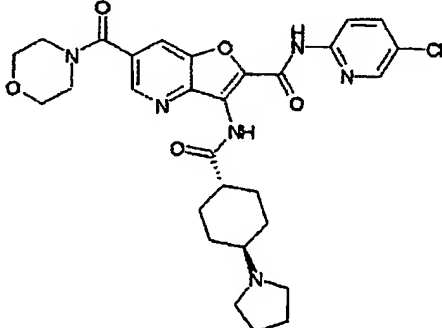
## 【0203】

【表 22】

実施例番号	構造式	恒数等
86		APCI-MS M/Z : 613/615 [M+H] +
87		APCI-MS M/Z : 595/597 [M+H] +
88		APCI-MS M/Z : 595/597 [M+H] +
89		APCI-MS M/Z : 597/599 [M+H] +

【0204】

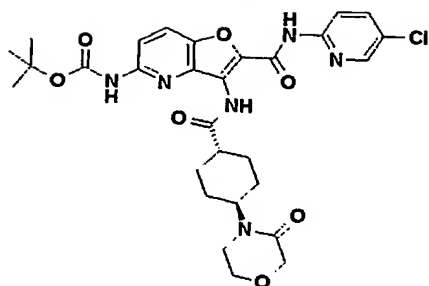
【表 23】

実施例番号	構造式	恒数等
90		APCI-MS M/Z : 579/581 [M+H] +
91		APCI-MS M/Z : 581/583 [M+H] +
92		APCI-MS M/Z : 595/597 [M+H] +
93		APCI-MS M/Z : 581/583 [M+H] +

【0205】

実施例 94: [2- | [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル] -3-  
 ( | [トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル  
 | アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] カルバミン酸 t-ブチル





実施例 79 で得られた 2- { [ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル } -3- ( { [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸 6.80 g を t-ブタノール 300 ml に懸濁し、室温にてトリエチルアミン 3.48 ml とジフェニルリン酸アジド 5.39 ml を加え、100℃にて15時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をクロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム/メタノール=100/1に続き、20/1）にて精製し、表題化合物 5.64 g を得た。

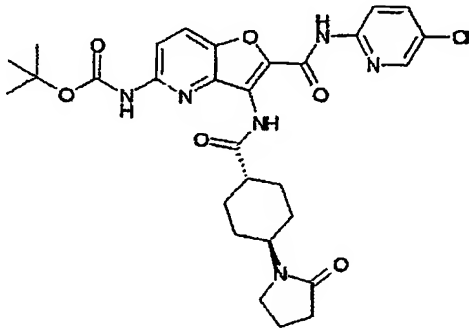
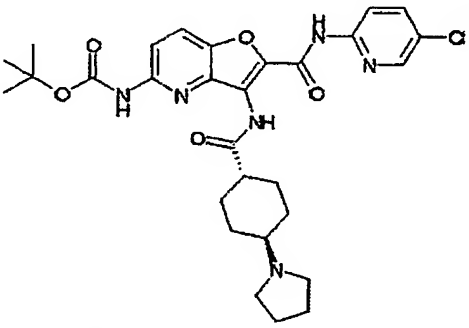
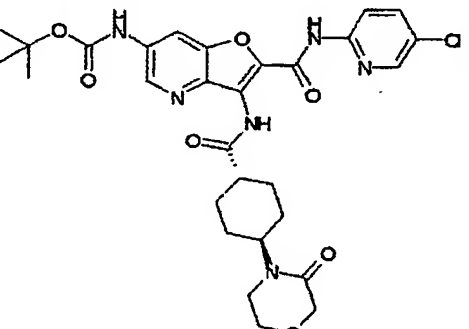
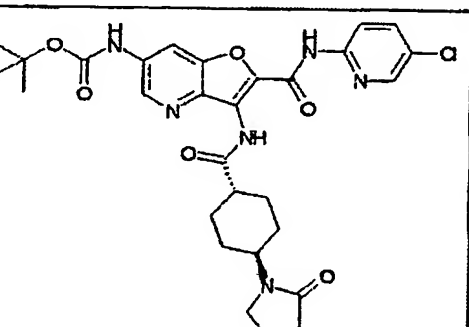
APCI-MS M/Z: 613/615 [M+H]<sup>+</sup>。

実施例 95～99

対応する原料化合物を実施例 94 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

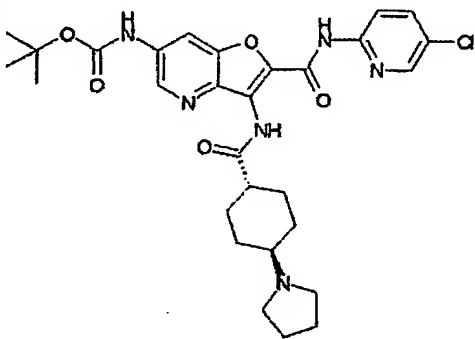
【0206】

【表 24】

実施例番号	構造式	恒数等
95		APCI-MS M/Z : 597/599 [M+H] +
96		APCI-MS M/Z : 583/585 [M+H] +
97		APCI-MS M/Z : 613/615 [M+H] +
98		APCI-MS M/Z : 597/599 [M+H] +

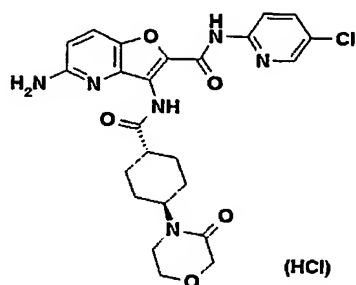
【0207】

【表 25】

実施例番号	構造式	恒数等
99		APCI-MS M/Z : 583/585 [M+H] <sup>+</sup>

【0208】

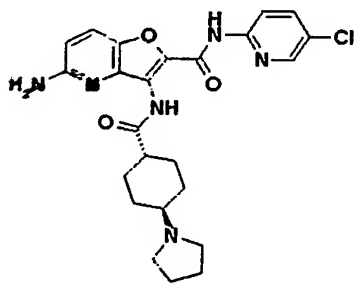
実施例 100: 5-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド・塩酸塩



実施例 94 で得られた [2- { [ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ ] カルボニル } -3- ( { [トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] カルバミン酸 t-ブチル 5.55 g をメタノール 20 ml に懸濁し、氷冷下、4 規定塩化水素-ジオキサン溶液 50 ml を加え、室温にて 8 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物 4.67 g を得た。

APCI-MS M/Z : 513/515 [M+H]<sup>+</sup>。

実施例 101: 5-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3- { [ (トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル ] アミノ } フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド



実施例 96 で得られた (2- { [ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ ] カルボニル } -3- { [ (トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル ] アミノ } フロ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) カルバミン酸 t-ブチル 280 mg をジ

オキサン 3 ml に懸濁し、氷冷下、4 規定塩化水素—ジオキサン溶液 3 ml を加えた。反応液を室温に戻し、メタノール 2 ml を加え、8 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、塩酸塩として表題化合物 266 mg を得た。得られた塩酸塩をクロロホルムに懸濁後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出する固体を濾取し、表題化合物 88 mg を得た。

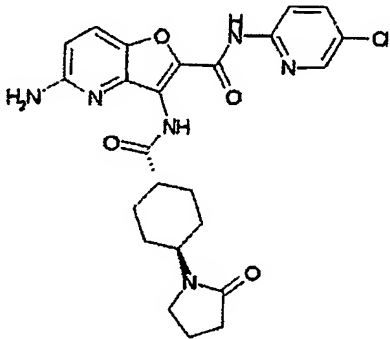
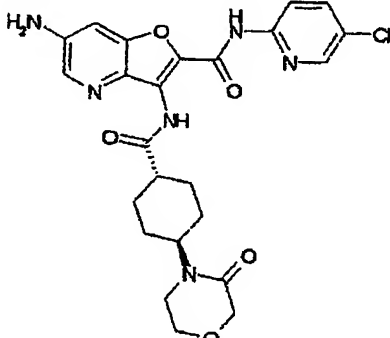
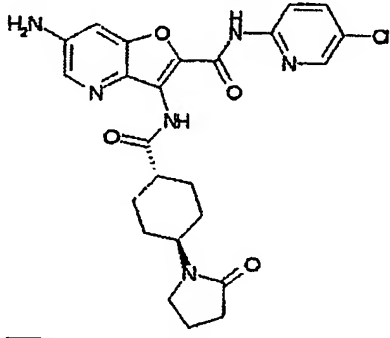
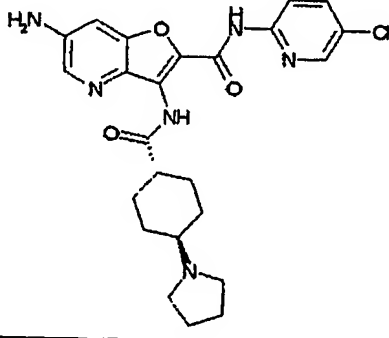
APCI-MS M/Z: 483/485 [M+H]<sup>+</sup>。

実施例 102~105

対応する原料化合物を実施例 100、あるいは実施例 101 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

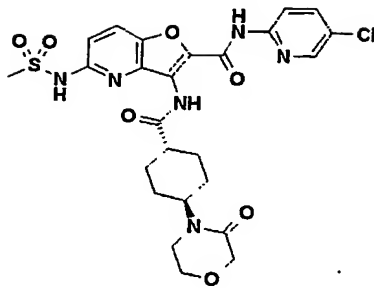
【0209】

【表26】

実施例番号	構造式	恒数等
102		APCI-MS M/Z : 497/499 [M+H] +
103		APCI-MS M/Z : 513/515 [M+H] +
104		APCI-MS M/Z : 497/499 [M+H] +
105		ESI-MS M/Z : 483/485 [M+H] +

【0210】

実施例106: N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-[(メチルスルホニル)アミノ]-3-([トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル)アミノ]フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド



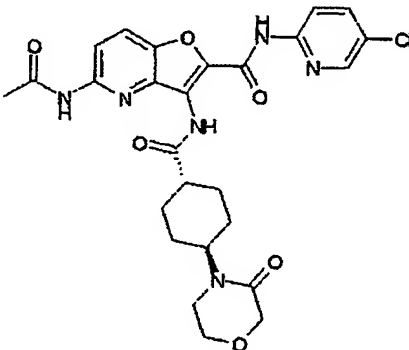
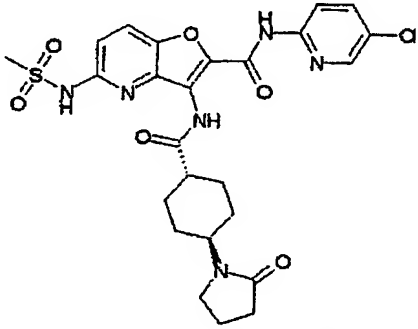
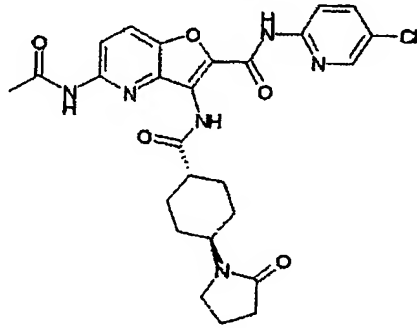
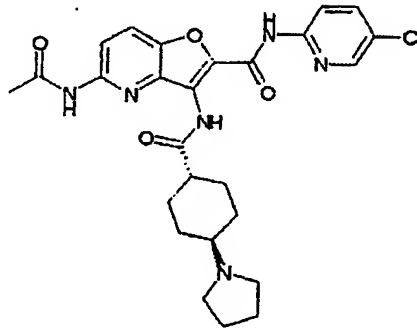
実施例 101 で得られる 5-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{  
 [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ  
 3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド 110 mg をピリジン 3 ml に溶解し、氷冷  
 下、塩化メタンスルホン 46  $\mu$ l を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸  
 水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥  
 し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出  
 溶媒：クロロホルムに続き、クロロホルム/メタノール=20/1）にて精製した後、得  
 られた固体をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物 76 mg を得た。  
 APCI-MS M/Z: 591/593 [M+H]<sup>+</sup>。

実施例 107-114

対応する原料化合物を実施例 106 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物  
 を得た。

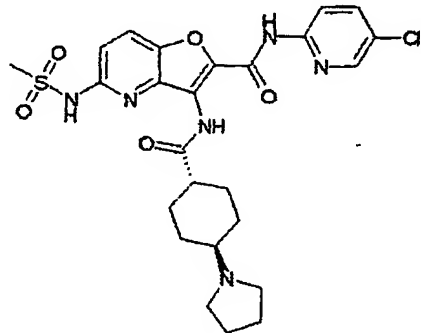
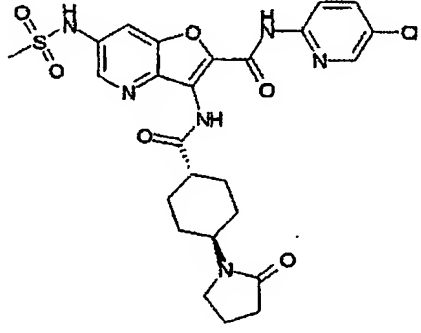
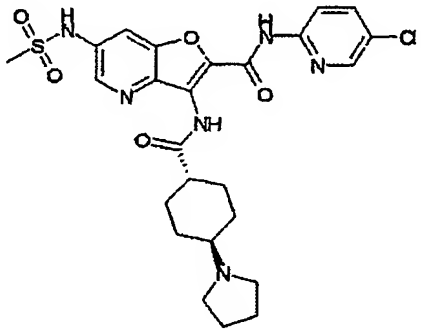
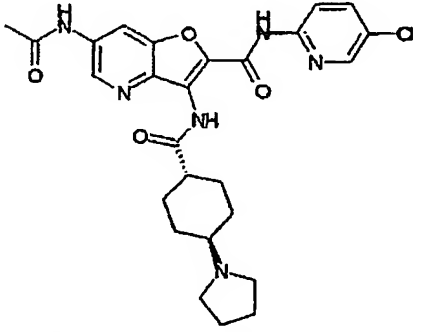
【0211】

【表 27】

実施例番号	構造式	恒数等
107		APCI-MS M/Z : 555/557 [M+H] +
108		APCI-MS M/Z : 575/577 [M+H] +
109		APCI-MS M/Z : 539/541 [M+H] +
110		APCI-MS M/Z : 525/527 [M+H] +

【0212】

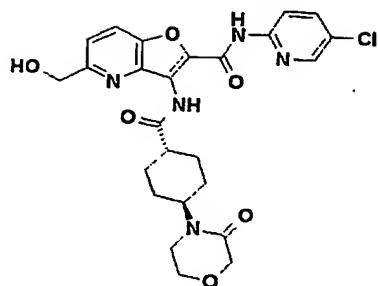
【表 28】

実施例番号	構造式	恒数等
111		APCI-MS M/Z : 561/563 [M+H] +
112		ESI-MS M/Z : 573/575 [M-H] -
113		APCI-MS M/Z : 561/563 [M+H] +
114		APCI-MS M/Z : 525/527 [M+H] +

## 【0213】

実施例 115 : N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-(1-[トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル]アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド





実施例 39 で得られた 2- { [ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル } -3- ( { [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸メチル 300 mg をテトラヒドロフラン 15 ml に懸濁し、氷冷下、水素化ホウ素リチウム 24 mg を加えた後、室温にて 20 時間攪拌した。反応液に氷冷下 10 % 塩酸を注ぎ、室温にて 15 分間攪拌した。続いて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応液をアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル/エーテル-n-ヘキサンに懸濁後、濾取し、表題化合物 80 mg を得た。  
APCI-MS M/Z : 528 / 530 [M+H]<sup>+</sup>。

実施例 116、117

対応する原料化合物を実施例 115 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

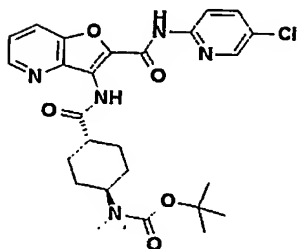
【0214】

【表 29】

実施例番号	構造式	恒数等
116		APCI-MS M/Z : 512 / 514 [M+H] <sup>+</sup>
117		APCI-MS M/Z : 512 / 514 [M+H] <sup>+</sup>

【0215】

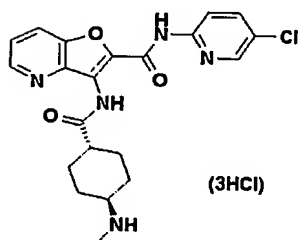
実施例 118: (トランス-4- {[(2- {[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ]カルボニル} フロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) アミノ]カルボニル} シクロヘキシル) メチルカルバミン酸 t-ブチル



参考例 12 で得られたトランス-4- [(t-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸 1.30 g をクロロホルム 30 ml に溶解し、ピリジン 2.80 ml を加えた。氷冷下、塩化チオニル 0.38 ml を滴下後、室温にて 5 時間攪拌した。得られた反応液に氷冷下、参考例 24 で得られた 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキアミド 1.00 g およびピリジン 7.20 ml を順次加えた後、反応液を室温に戻し、3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムにて抽出後、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 1.71 g を得た。

APCI-MS M/Z: 528/530 [M+H]<sup>+</sup>。

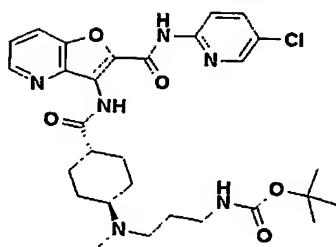
実施例 119: N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({[トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ)フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド・3 塩酸塩



実施例 118 で得られた (トランス-4- {[(2- {[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ]カルボニル} フロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) アミノ]カルボニル} シクロヘキシル) メチルカルバミン酸 t-ブチル 1.55 g をジオキサン 10 ml に溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン溶液 20 ml を加え、室温にて 12 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をジエチルエーテルに懸濁した。析出物を濾取後、乾燥し、表題化合物 1.49 g を得た。

APCI-MS M/Z: 428/430 [M+H]<sup>+</sup>。

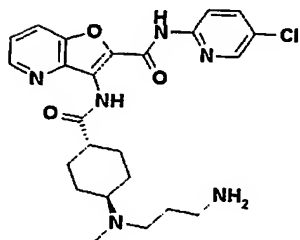
実施例 120: {3-[(トランス-4- {[(2- {[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ]カルボニル} フロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) アミノ]カルボニル} シクロヘキシル) (メチル) アミノ]プロピル}カルバミン酸 t-ブチル



実施例 119 で得られた N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( { [トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]カルボニル} アミノ)プロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド・3 塩酸塩 300 mg をクロロホルム 7 ml に懸濁した。文献 (Synthesis, 1994, 37) 記載の方法で 3-アミノプロピオンアルデヒド ジエチルアセタールから 2 工程で得られる 3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパナール 208 mg およびトリエチルアミン 334  $\mu$ l を氷冷下に加え、数分間攪拌した。続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 190 mg を加え、反応液を室温に戻し、2 時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いだ後、クロロホルムにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチルに続き、酢酸エチル/メタノール=20/1) にて精製し、表題化合物 291 mg を得た。

APCI-MS M/Z: 585/587 [M+H]<sup>+</sup>。

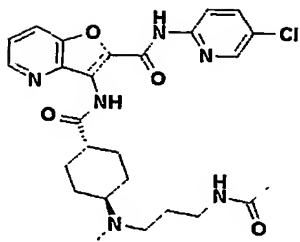
実施例 121: 3-[ ( {トランス-4-[ (3-アミノプロピル) (メチル) アミノ]シクロヘキシル}カルボニル) アミノ] -N-(5-クロロピリジン-2-イル)プロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド



実施例 120 で得られた {3-[ (トランス-4-[ (2-[ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ]カルボニル}プロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) アミノ]カルボニル}シクロヘキシル) (メチル) アミノ]プロピル}カルバミン酸tert-ブチル 265 mg をジオキサン 3 ml に溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン溶液 6 ml を加え、室温にて 20 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をジエチルエーテルに懸濁し、析出物を濾取した。得られた固体をクロロホルムに懸濁後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、表題化合物 206 mg を得た。

APCI-MS M/Z: 485/487 [M+H]<sup>+</sup>。

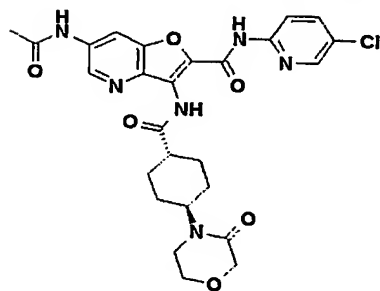
実施例 122: 3-[ ( {トランス-4-[ [3-(アセチルアミノ)プロピル] (メチル) アミノ]シクロヘキシル}カルボニル) アミノ] -N-(5-クロロピリジン-2-イル)プロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド



実施例 121 で得られた 3-[(1-トランス-4-[(3-アミノプロピル)(メチル)アミノ]シクロヘキシル)カルボニル]アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)プロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド 113 mg および トリエチルアミン 65  $\mu$ l をクロロホルム 5 ml に溶解し、氷冷下、塩化アセチル 25  $\mu$ l を加え、室温に戻して 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いだ後、クロロホルムにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルに続き、酢酸エチル/メタノール=10/1）にて精製した。得られた固体を n-ヘキサン-ジイソプロピルエーテルに懸濁した後、濾取し、表題化合物 90 mg を得た。

APCI-MS  $M/Z: 527/529 [M+H]^+$ 。

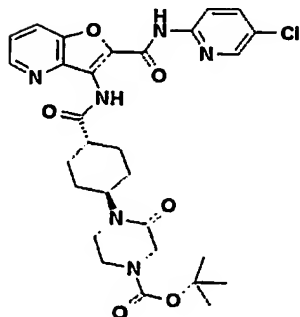
実施例 123: 6-(アセチル)アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-( $\{$ [トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル)アミノ)プロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド



実施例 103 で得られた 6-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド 56 mg を実施例 122 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 39 mg を得た。

APCI-MS M/Z: 555/557 [M+H]<sup>+</sup>.

実施例 124: 4-(トランス-4-{[(2-{[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}フロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル

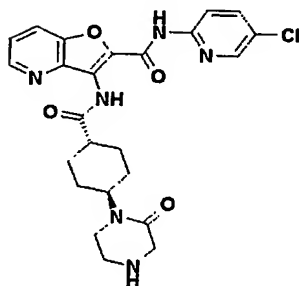


参考例 7 1 で得られたトランス-4-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-オキソ

ピペラジン-1-イル] シクロヘキサンカルボン酸 370 mg および参考例 24 で得られた 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキアミド 327 mg を実施例 118 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 151 mg を得た。

APCI-MS M/Z: 597/599 [M+H]<sup>+</sup>。

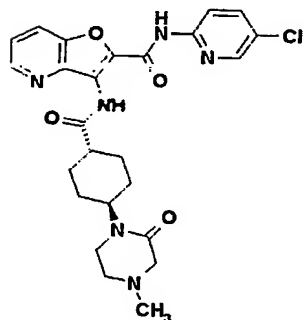
実施例 125: N-(5-クロロピリジン-2-イル) -3-( { [トランス-4-(2-オキソピペラジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド



実施例 124 で得られた 4-(トランス-4-{ [(2-{ [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル } フロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) アミノ] カルボニル } シクロヘキシル) -3-オキソピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル 220 mg を実施例 121 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 165 mg を得た。

APCI-MS M/Z: 497/499 [M+H]<sup>+</sup>。

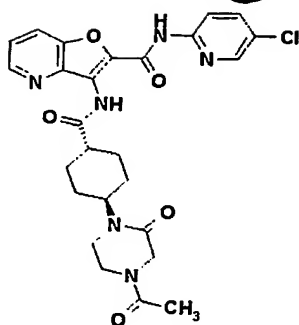
実施例 126: N-(5-クロロピリジン-2-イル) -3-( { [トランス-4-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド



実施例 125 で得られた N-(5-クロロピリジン-2-イル) -3-( { [トランス-4-(2-オキソピペラジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド 60 mg および 35%ホルムアルデヒド水溶液 19  $\mu$  l を実施例 120 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 46 mg を得た。

APCI-MS M/Z: 511/513 [M+H]<sup>+</sup>。

実施例 127: 3-( { [トランス-4-(4-アセチル-2-オキソピペラジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) -N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド



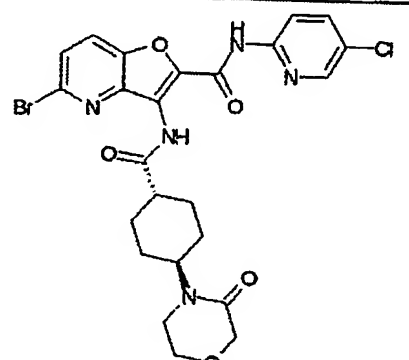
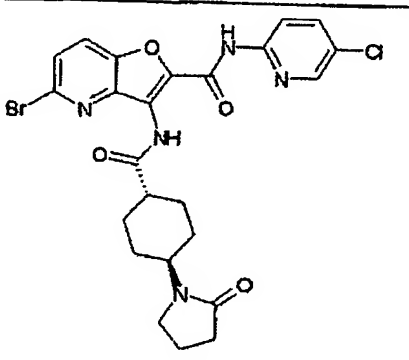
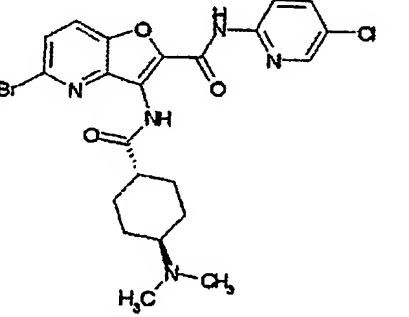
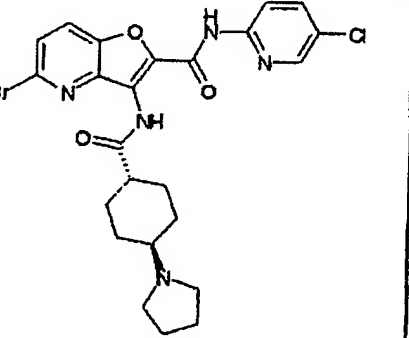
実施例 125 で得られた N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ( { [トランス-4- (2-オキソピペラジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド 50 mg および塩化アセチル 9  $\mu$  l を実施例 122 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 41 mg を得た。  
APCI-MS M/Z: 539/541 [M+H]<sup>+</sup>。

実施例 128 ~ 138

対応するアミノ化合物とカルボン酸化合物を実施例 2 と同様の方法で処理することにより、下記の化合物を得た。

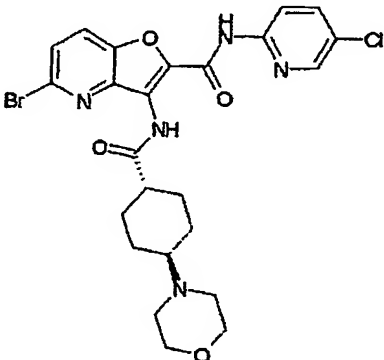
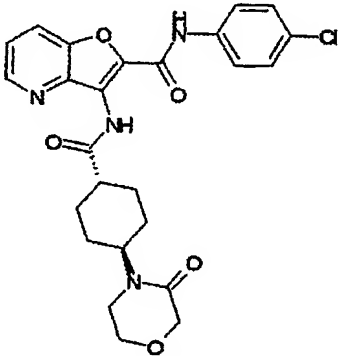
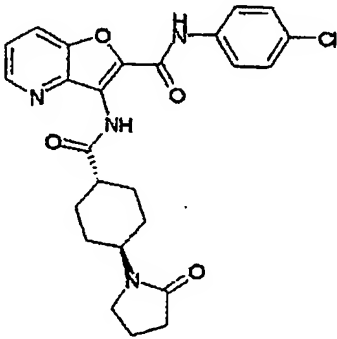
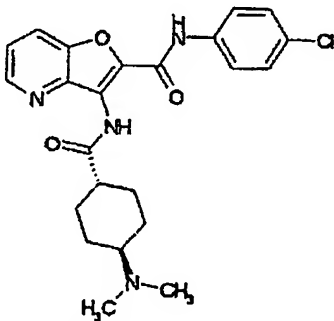
【0216】

【表 30】

実施例番号	構造式	恒数等
128		APCI-MS M/Z : 576/578 [M+H] +
129		APCI-MS M/Z : 560/562 [M+H] +
130		APCI-MS M/Z : 520/522 [M+H] +
131		APCI-MS M/Z : 546/548 [M+H] +

【0217】

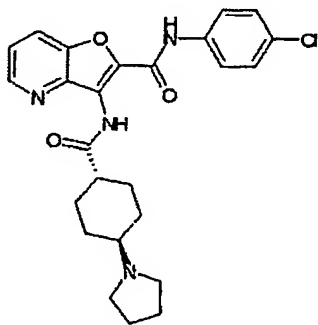
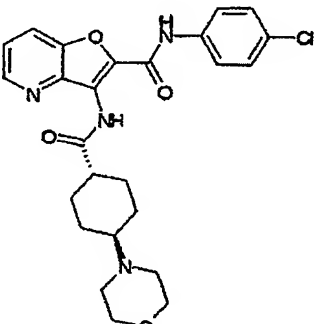
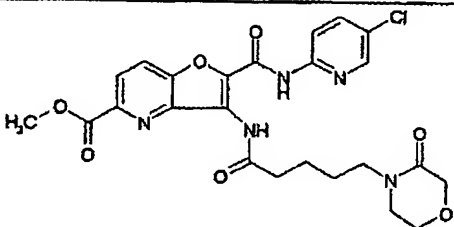
【表 31】

実施例番号	構造式	恒数等
132		APCI-MS M/Z : 562/564 [M+H] +
133		APCI-MS M/Z : 497/499 [M+H] +
134		APCI-MS M/Z : 481/483 [M+H] +
135		APCI-MS M/Z : 441/443 [M+H] +

【0218】

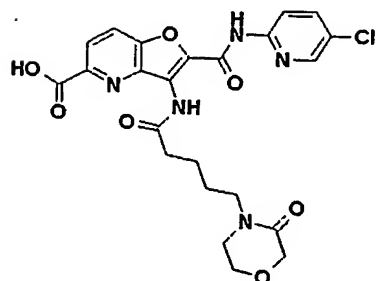


【表32】

実施例番号	構造式	恒数等
136		APCI-MS M/Z : 467/469 [M+H] <sup>+</sup>
137		APCI-MS M/Z : 483/485 [M+H] <sup>+</sup>
138		APCI-MS M/Z : 530/532 [M+H] <sup>+</sup>

【0219】

実施例139: 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル } -3-  
 { [5-(3-オキシモルホリン-4-イル) ペンタノイル] アミノ } フロ [3, 2-b]  
 ] ピリジン-5-カルボン酸

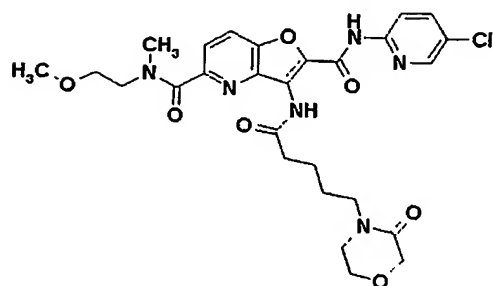


実施例138で得られた2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル } -3-  
 { [5-(3-オキシモルホリン-4-イル) ペンタノイル] アミノ } フロ [3, 2-b]  
 ] ピリジン-5-カルボン酸メチル115mgを実施例79と同様の方法で処理することにより、表題化合物94mgを得た。

ESI-MS M/Z : 514/516 [M-H]<sup>-</sup>。

実施例140: N<sup>2</sup> - (5-クロロピリジン-2-イル) -N<sup>5</sup> - (メトキシエチル) -

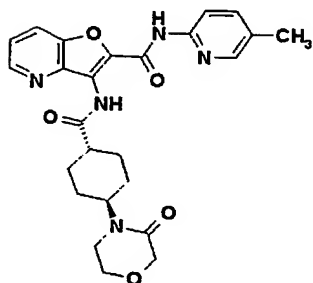
N<sup>5</sup>-メチル-3-{[5-(3-オキシモルホリン-4-イル)ペンタノイル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド



実施例 139 で得られた 2-{[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}-3-{[5-(3-オキシモルホリン-4-イル)ペンタノイル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリジン-5-カルボン酸 82 mg および N-(2-メトキシエチル)メチルアミン 28 mg を実施例 85 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 70 mg を得た。

APCI-MS M/Z: 587/589 [M+H]<sup>+</sup>。

実施例 141: N-(5-メチルピリジン-2-イル)-3-{[トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド



2-アミノ-5-メチルピリジン 81 mg をクロロホルム 5 ml に溶解し、氷冷下、0.98 M トリメチルアルミニウム-ヘキサン溶液 763  $\mu$ l を加えた後、反応液を氷冷下 10 分間、さらに室温にて 0.5 時間攪拌した。得られた反応液に、参考例 79 で得られた 3-{[トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボン酸メチル 150 mg を加えた後、室温で 2 時間、さらに 50℃ 加温下で 5 時間攪拌した。氷冷下、反応液に 10% 塩酸 3 ml を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。続いて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、反応液を中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルに続き、酢酸エチル/メタノール=10/1）にて精製した。得られた固体をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物 110 mg を得た。

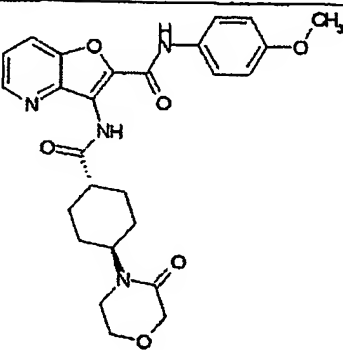
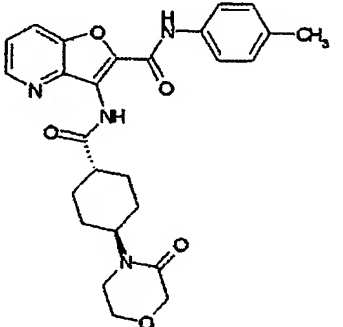
APCI-MS M/Z: 478 [M+H]<sup>+</sup>。

実施例 142 ~ 145

対応するエステルとアミノ化合物を実施例 141 と同様の方法で処理することにより、下記の化合物を得た。

【0220】

【表 3 3】

実施例番号	構造式	恒数等
142		APCI-MS M/Z : 493 [M+H] +
143		APCI-MS M/Z : 477 [M+H] +

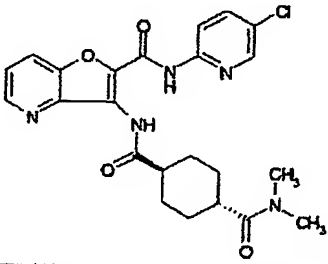
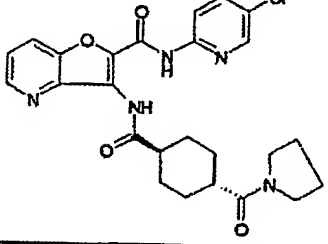
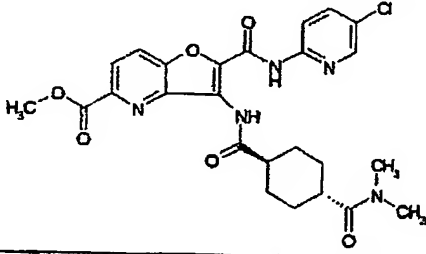
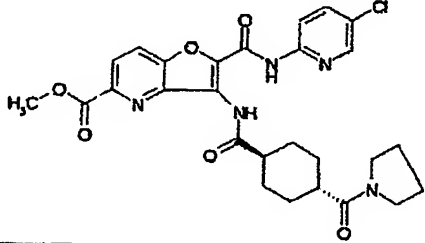
【0221】

実施例 146 ~ 149

対応するエステルとアミノ化合物を実施例 1 あるいは実施例 2 と同様の方法で処理することにより、下記の化合物を得た。

【0222】

【表34】

実施例番号	構造式	恒数等
146		APCI-MS M/Z : 470/472 [M+H] +
147		APCI-MS M/Z : 496/498 [M+H] +
148		APCI-MS M/Z : 528/530 [M+H] +
149		APCI-MS M/Z : 554/556 [M+H] +

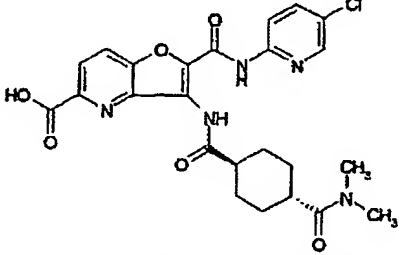
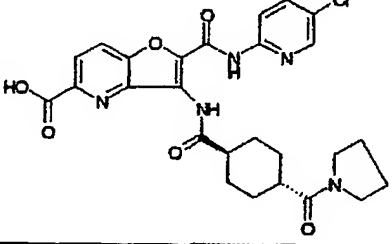
【0223】

実施例150、151

対応するエステルを実施例79と同様の方法で処理することにより、下記の化合物を得た。

【0224】

【表 35】

実施例番号	構造式	恒数等
150		ESI-MS M/Z : 512/514 [M+H] +
151		ESI-MS M/Z : 538/540 [M+H] +

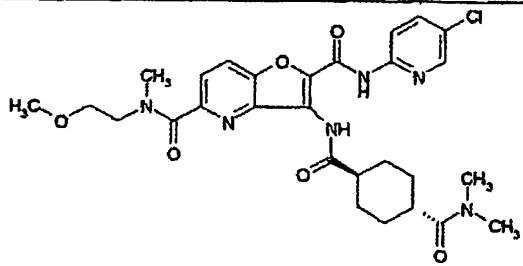
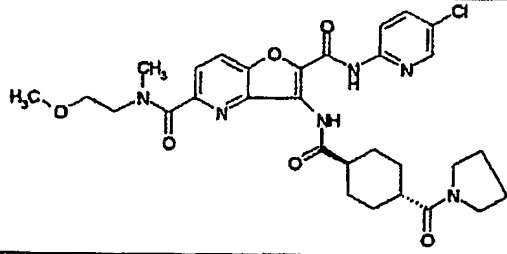
【0225】

実施例 152、153

対応するエステルとアミノ化合物を実施例 85 と同様の方法で処理することにより、下記の化合物を得た。

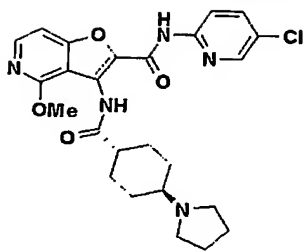
【0226】

【表 36】

実施例番号	構造式	恒数等
152		APCI-MS M/Z : 585/587 [M+H] +
153		APCI-MS M/Z : 611/613 [M+H] +

【0227】

実施例 154 : N-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-メトキシ-3-[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ} フロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド



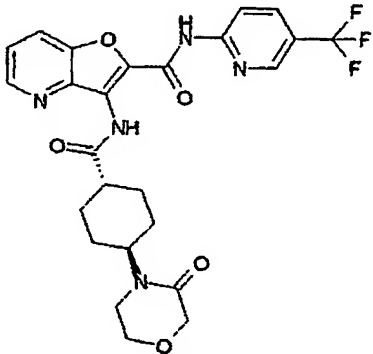
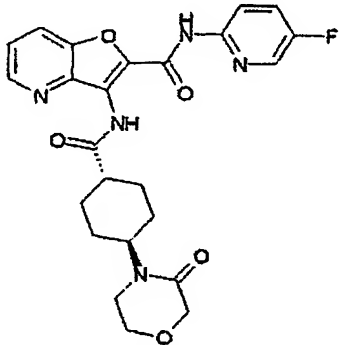
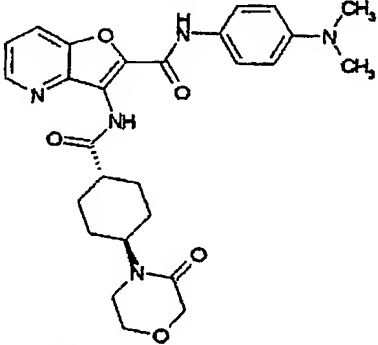
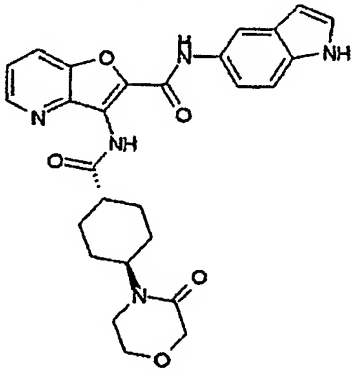
参考例 88 で得た 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-メトキシ  
フロ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボキサミド 82 mg と参考例 10 で得たトランス  
-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩 106 mg を用いて実施  
例 2 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 39 mg を得た。  
APCI-MS M/Z: 498/500 [M+H]<sup>+</sup>。

実施例 155~181

上記実施例と同様にして、以下の化合物を得ることができる。

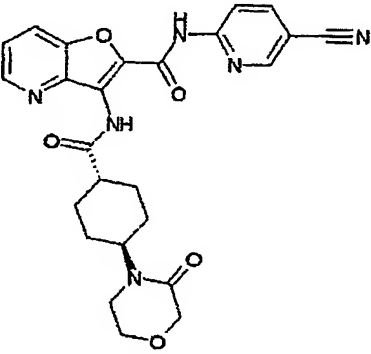
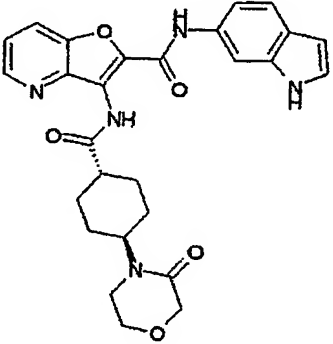
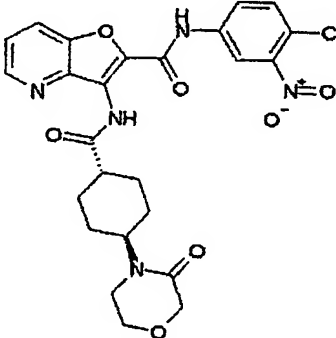
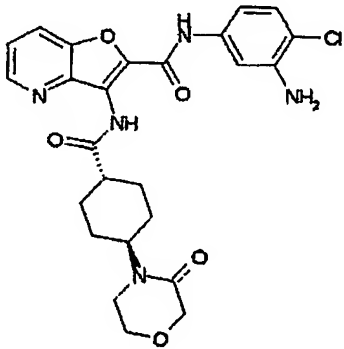
【0228】

【表 37】

実施例番号	構造式	恒数等
155		
156		
157		
158		

【0229】

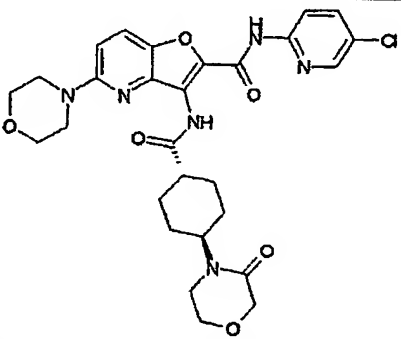
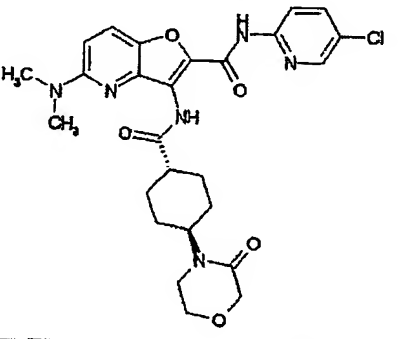
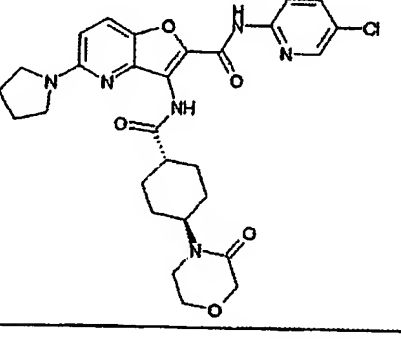
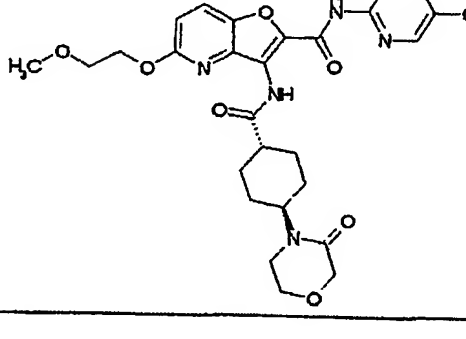
【表 38】

実施例番号	構造式	恒数等
159		
160		
161		
162		

【0230】

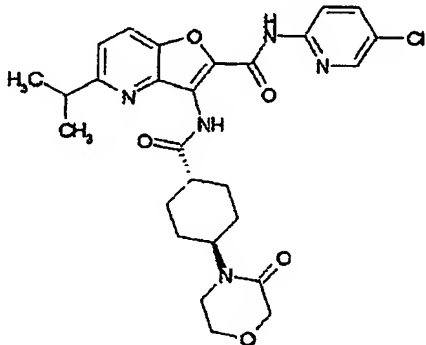
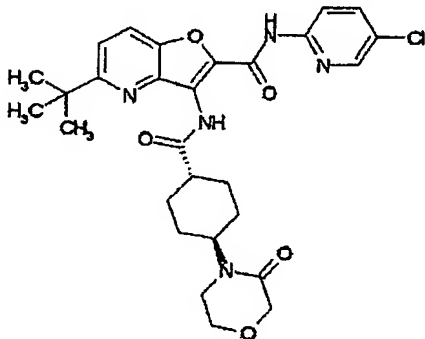
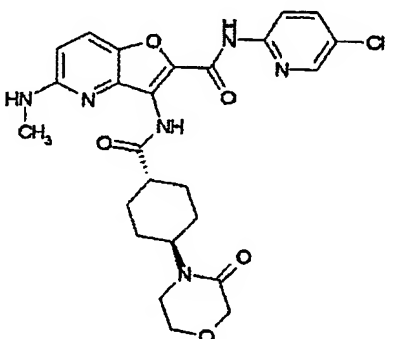
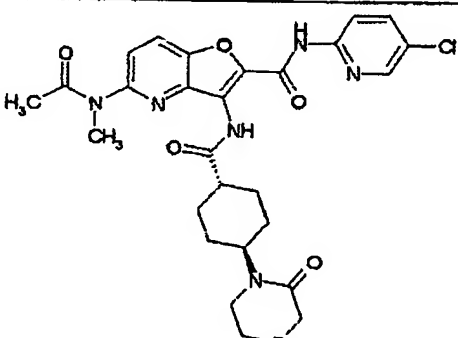


【表 39】

実施例番号	構造式	恒数等
163		
164		
165		
166		

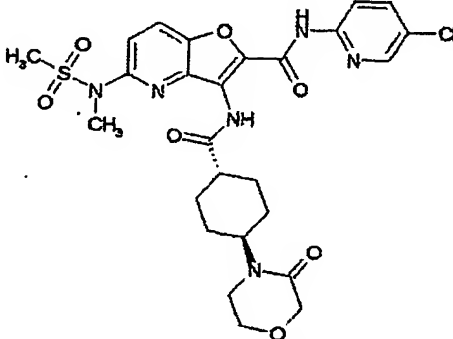
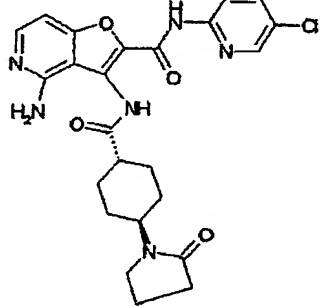
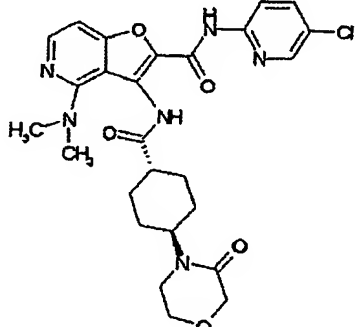
【0231】

【表 40】

実施例番号	構造式	恒数等
167		
168		
169		
170		

【0232】

【表 4 1】

実施例番号	構造式	恒数等
171		
172		
173		

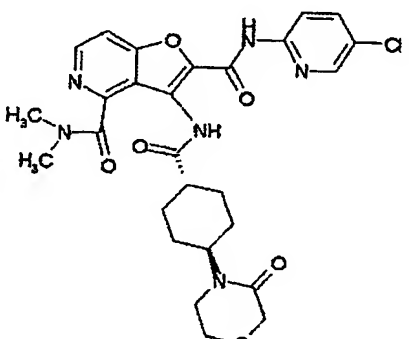
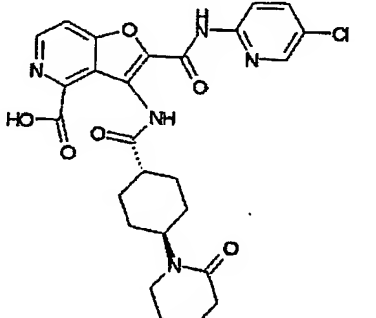
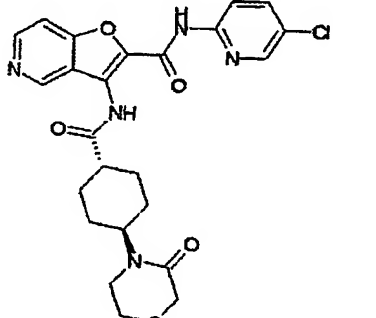
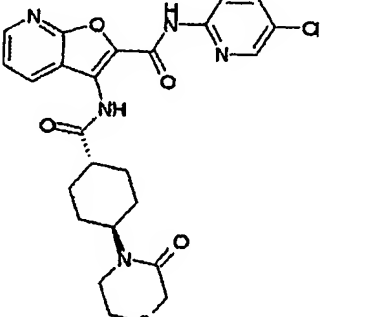
【0233】

【表 4 2】

実施例番号	構造式	恒数等
174		
175		
176		
177		

【0234】

【表 4 3】

実施例番号	構造式	恒数等
178		
179		
180		
181		

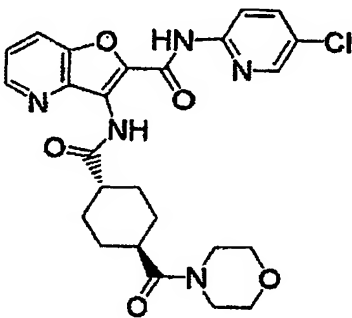
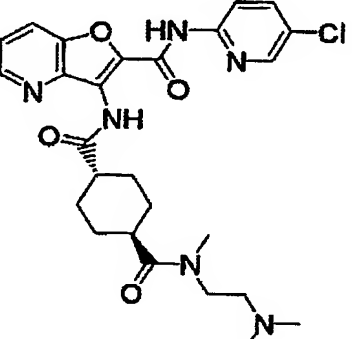
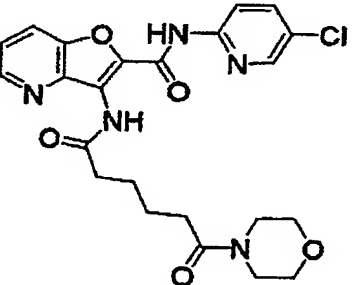
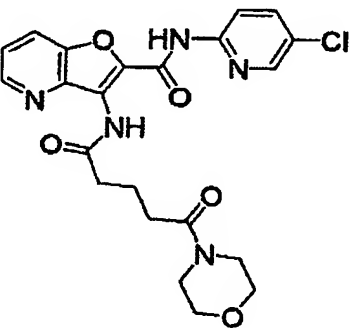
【0235】

実施例 182～228

上記実施例と同様にして、以下の化合物を得ることができる。

【0236】

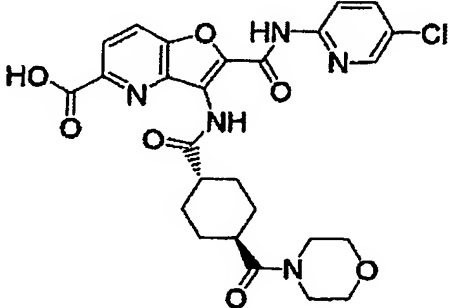
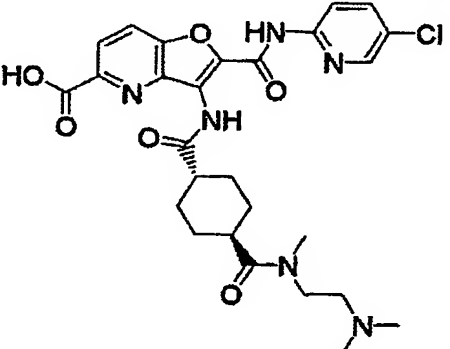
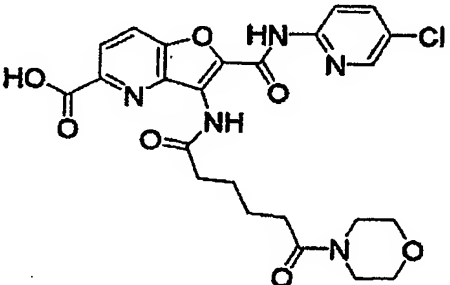
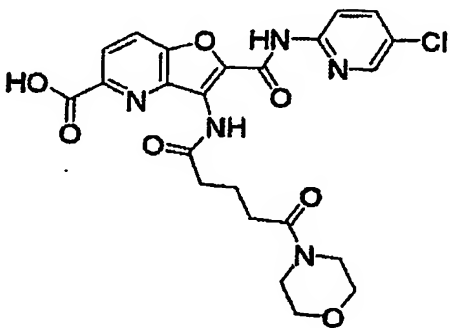
【表 4 4】

実施例番号	構造式	恒数等
182		
183		
184		
185		

【0237】



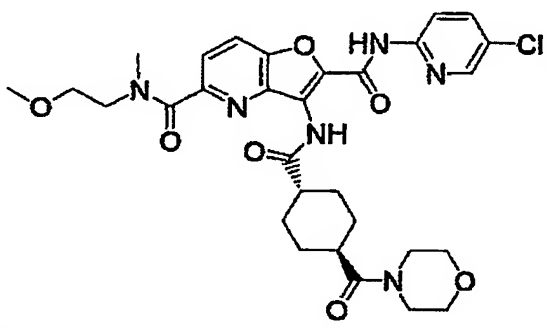
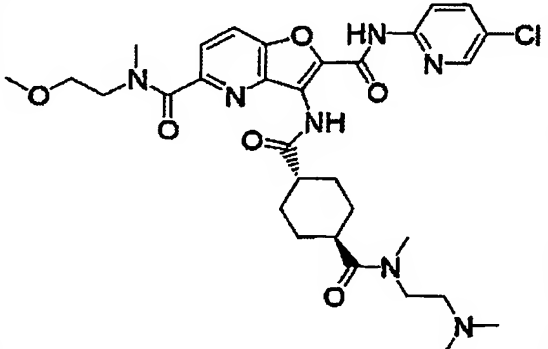
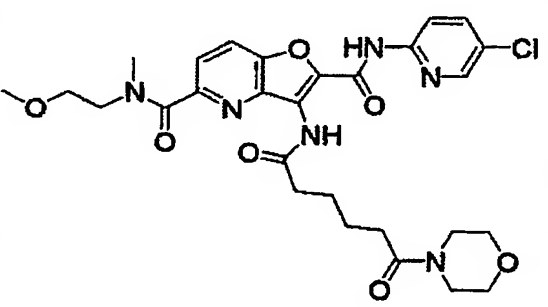
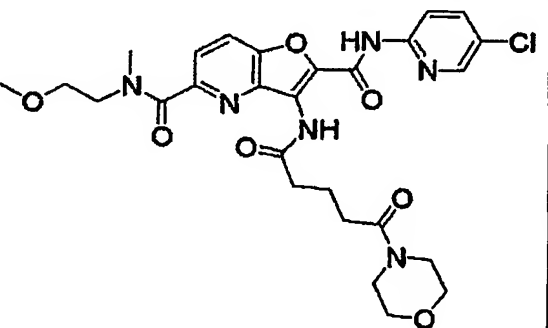
【表 46】

実施例番号	構造式	恒数等
190		
191		
192		
193		

【0239】

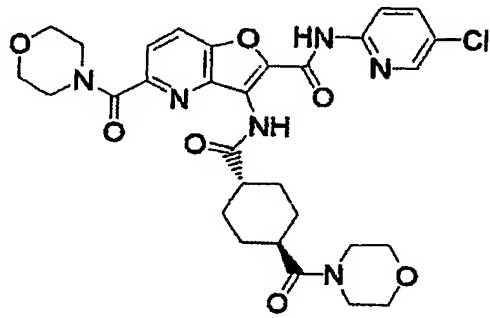
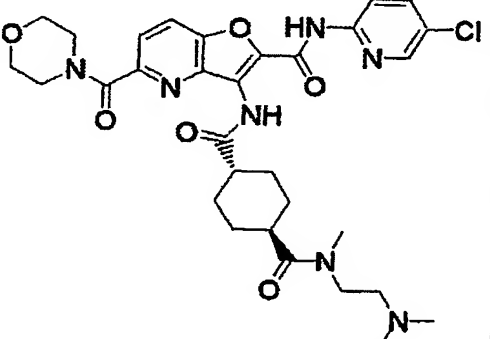
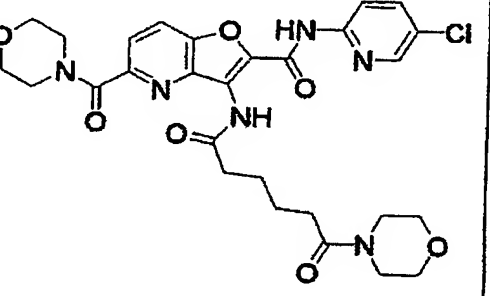
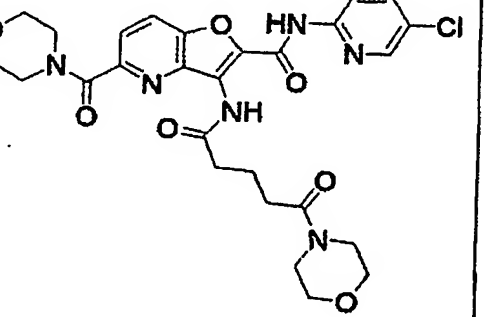


【表 47】

実施例番号	構造式	恒数等
194		
195		
196		
197		

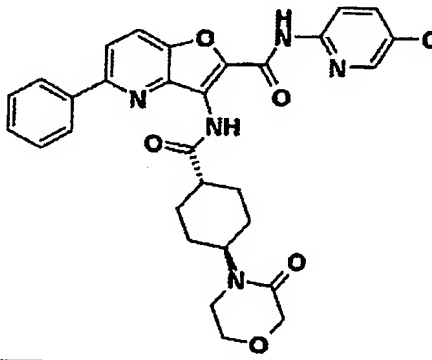
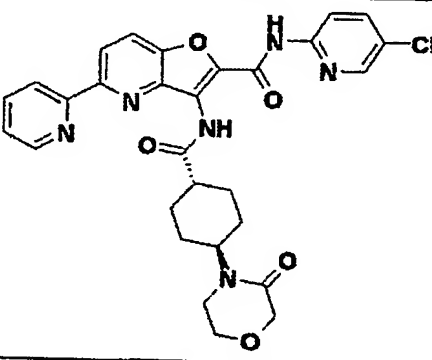
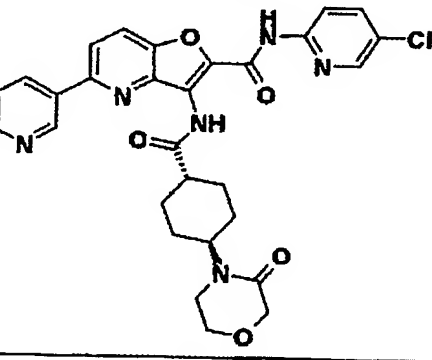
【0240】

【表 48】

実施例番号	構造式	恒数等
198		
199		
200		
201		

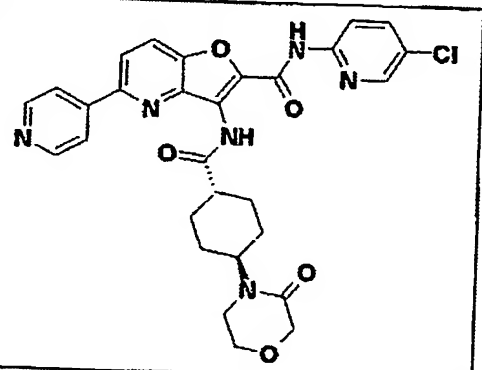
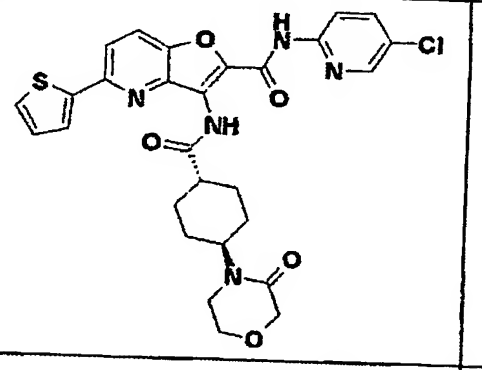
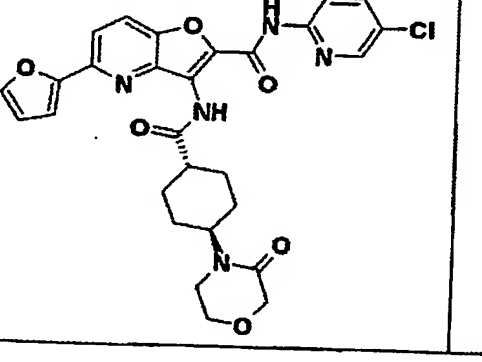
【0241】

【表 4 9】

実施例番号	構造式	恒数等
202		
203		
204		

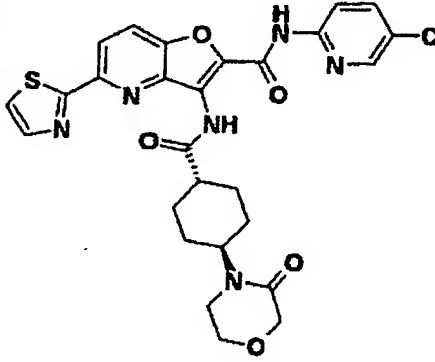
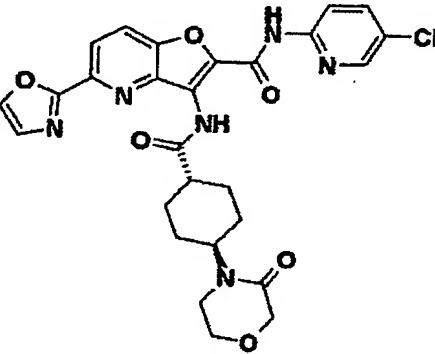
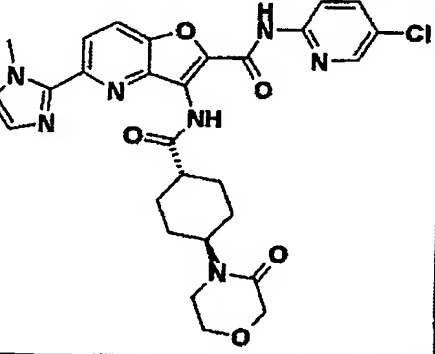
【0242】

【表 50】

実施例番号	構造式	恒数等
205		
206		
207		

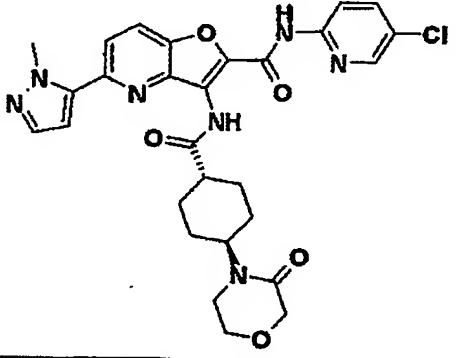
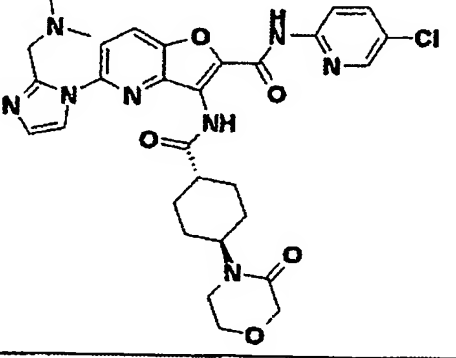
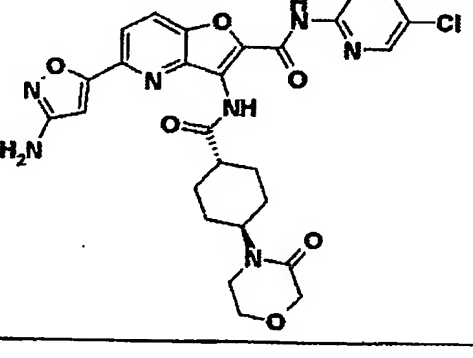
【0243】

【表 51】

実施例番号	構造式	恒数等
208		
209		
210		

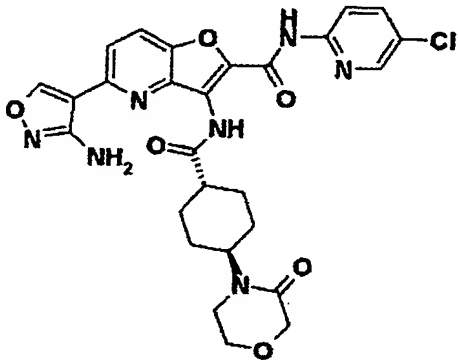
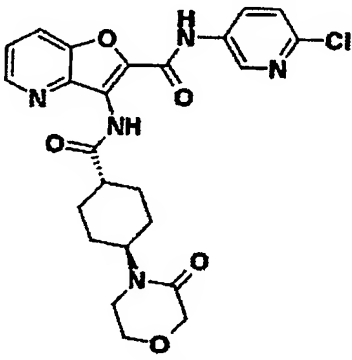
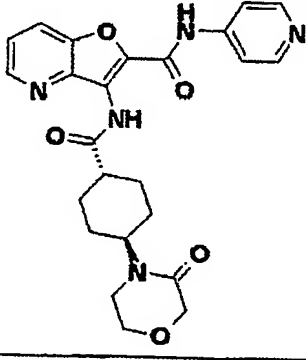
【0244】

【表 5 2】

実施例番号	構造式	恒数等
211		
212		
213		

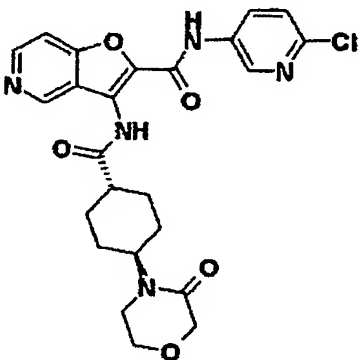
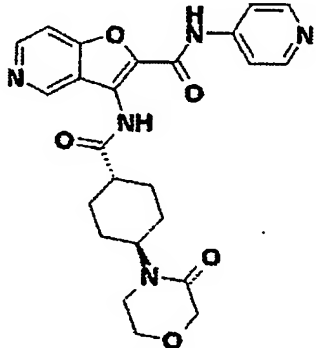
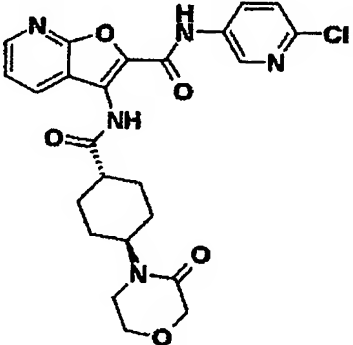
【0245】

【表 53】

実施例番号	構造式	恒数等
214		
215		
216		

【0246】

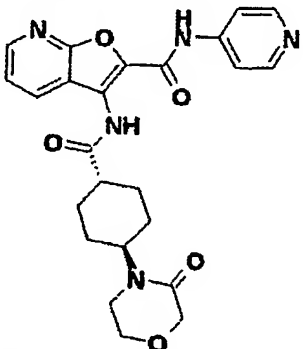
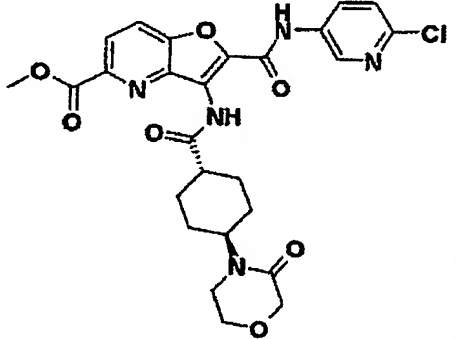
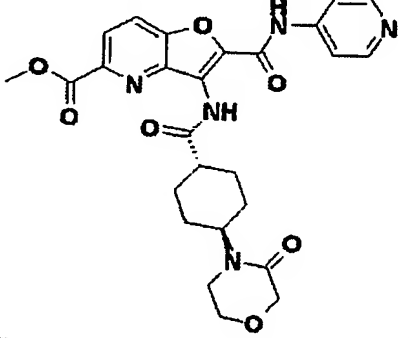
【表 54】

実施例番号	構造式	恒数等
217		
218		
219		

【0247】

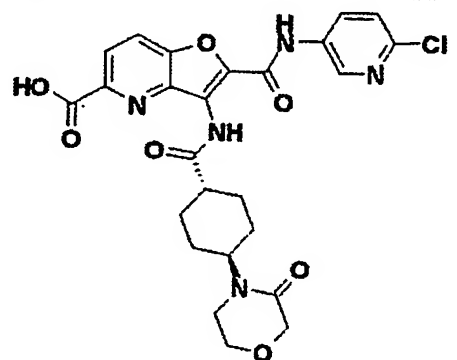
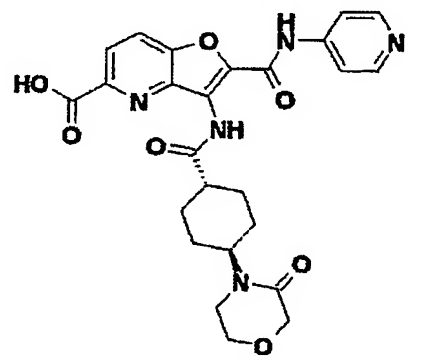
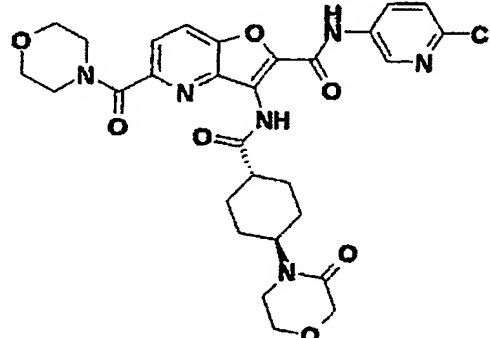


【表 55】

実施例番号	構造式	恒数等
220		
221		
222		

【0248】

【表 56】

実施例番号	構造式	恒数等
223		
224		
225		

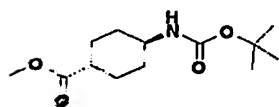
【0249】

【表 57】

実施例番号	構造式	恒数等
226		
227		
228		

【0250】

参考例1: トランス-4-[(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル



(1) -30℃冷却下、メタノール1500mlに塩化チオニル254mlを約1時間かけて滴下した。終了後、室温にて0.5時間攪拌した後、トランス-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸500.0gを加え室温にて17時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルムで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を*n*-ヘキサンにて結晶化した後、濾取、乾燥し、トランス-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸ジメチル545.0gを得た。

APCI-MS  $M/Z: 201 [M+H]^+$ 。

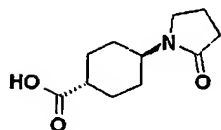
(2) 上記(1)で得られたトランス-シクロヘキサン-1, 4-ジカルボン酸ジメチル 150.0 g をテトラヒドロフラン 1500 ml に溶解し、氷冷下、28% ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 149 g と水 13.2 g の混合溶液を滴下した。反応液を室温に戻し 3.5 時間攪拌した後、n-ヘキサン 1500 ml を注ぎ、析出物を濾取した。得られた固体を氷冷下、濃塩酸 50 ml、水 450 ml、およびクロロホルム 1000 ml の混合溶液に加え、室温にて 20 分間攪拌後、クロロホルム層を分取し、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を n-ヘキサンにて結晶化した後、濾取、乾燥し、トランス-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸 106.0 g を得た。

ESI-MS  $M/Z$ : 185  $[M-H]^-$ 。

(3) 上記(2)で得られたトランス-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸 100.0 g を t-ブタノール 1000 ml に溶解し、ジフェニルリン酸アジド 155 g およびトリエチルアミン 78.6 ml を加えた後、約 60℃ で 1 時間加熱し、さらに 17 時間加熱環流した。放冷後、反応液に氷水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をメタノール 250 ml に溶解し水 750 ml を加えた後、氷冷下攪拌した。0.5 時間後、析出物を濾取し、水-メタノール (3:1) 1000 ml および n-ヘキサンにて順次洗浄後、乾燥し、表題化合物 117.0 g を得た。

APCI-MS  $M/Z$ : 275  $[M+H]^+$ 。

参考例 2: トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸



(1) 参考例 1 で得られたトランス-4-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル 234.0 g をジオキサン 500 ml に溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン 500 ml を加え、室温にて 19 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁後、析出物を濾取し、トランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 121.9 g を得た。

APCI-MS  $M/Z$ : 158  $[M+H]^+$ 。

(2) 上記(1)で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 45.31 g をジクロロメタン 1000 ml に懸濁し、氷冷下、4-クロロプロチリルクロリド 31.5 ml を加え、続いて、トリエチルアミン 81.5 ml のジクロロメタン 80 ml 溶液を滴下した。反応液を室温に戻し 3 時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルおよび 5% 塩酸を注ぎ、有機層を分取後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、活性炭処理し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁し、析出物を濾取後、乾燥し、トランス-4-[(4-クロロプロタノイル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル 38.81 g を得た。

APCI-MS  $M/Z$ : 262/264  $[M+H]^+$ 。

(3) 60% 油性水素化ナトリウム 9.60 g を N, N-ジメチルアセトアミド 500 ml に懸濁し、氷冷下、上記(2)で得られたトランス-4-[(4-クロロプロタノイル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル 52.32 g を少しずつ加えた。反応液を室温に戻し 24 時間攪拌後、氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および氷水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル)にて精製した後、残渣を n-ヘキサ-ジイソプロピルエーテルに懸濁し

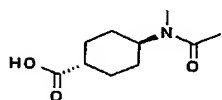
た。結晶を濾取後、乾燥し、トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸メチル 39.20 gを得た。

APCI-MS M/Z: 226 [M+H]<sup>+</sup>。

(4) 上記(3)で得られたトランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸メチル 39.15 gをメタノール 400 mlに溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液 60 mlを加え、室温にて3時間攪拌した。氷冷下、10%塩酸を注ぎ反応液をpH 1~2とし、食塩で飽和後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を少量の酢酸エチルに懸濁した後、ジイソプロピルエーテルを注ぎ、結晶を濾取した。ジイソプロピルエーテルで数回洗浄後、乾燥し、表題化合物 35.94 gを得た。

ESI-MS M/Z: 210 [M-H]<sup>-</sup>。

参考例 3: トランス-4-[アセチル(メチル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸



(1) 参考例 1で得られたトランス-4-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル 30.00 gをN,N-ジメチルホルムアミド 150 mlに溶解し、氷冷下、60%油性水素化ナトリウム 5.60 gを加えた。同冷却下、0.5時間攪拌した後、ヨウ化メチル 14.5 mlおよびメタノール 0.15 mlを順次加え、反応液を室温に戻し4時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および氷水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1に続き、7/1)にて精製し、トランス-4-[(t-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル 26.33 gを得た。

APCI-MS M/Z: 272 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 上記(1)で得られたトランス-4-[(t-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル 26.32 gをジオキサン 100 mlに溶解し、4規定塩化水素-ジオキサン溶液 100 mlを加えた。反応液を室温にて4時間攪拌した後、ジイソプロピルエーテル 500 mlを注いだ。析出物を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 19.01 gを得た。

APCI-MS M/Z: 172 [M+H]<sup>+</sup>。

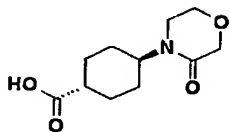
(3) 上記(2)で得られたトランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 18.93 gをジクロロメタン 400 mlに懸濁し、氷冷下、塩化アセチル 8.42 mlを加え、続いて、トリエチルアミン 38.1 mlのジクロロメタン 40 ml溶液を滴下した。反応液を室温に戻し2時間攪拌後、反応液に5%塩酸を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル)にて精製し、トランス-4-[アセチル(メチル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル 19.05 gを得た。

APCI-MS M/Z: 214 [M+H]<sup>+</sup>。

(4) 上記(3)で得られたトランス-4-[アセチル(メチル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル 19.00 gをメタノール 200 mlに溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液 60 mlを加え、室温にて3時間攪拌した。氷冷下、10%塩酸を注ぎ反応液をpH 1~2とし、食塩で飽和後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を少量の酢酸エチルに懸濁した後、ジイソプロピルエーテルを注ぎ、結晶を濾取した。ジイソプロピルエーテルで数回洗浄後、乾燥し、表題化合物 16.31 gを得た。

ESI-MS  $M/Z: 198 [M-H]^-$ 。

参考例 4: トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル)シクロヘキサンカルボン酸



(1) 60%油性水素化ナトリウム6.80gをN, N-ジメチルアセトアミド80mlに懸濁し、氷冷下、2-(ベンジルオキシ)エタノール12.9gのN, N-ジメチルアセトアミド50ml溶液を10分間かけて滴下した。室温で15分間攪拌した後、反応液を氷冷し、クロロ酢酸8.13gを少しずつ加え、室温で11時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を濃塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去して[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]酢酸18.24gを得た。

ESI-MS  $M/Z: 209 [M-H]^-$ 。

(2) 上記(1)で得られた[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]酢酸6.51g、参考例2(1)で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩5.27g、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール5.06gをN, N-ジメチルホルムアミド100mlに溶解し、氷冷下、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド7.10gとトリエチルアミン4.50mlを順次加え、室温で3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1に続き、酢酸エチル)にて精製し、トランス-4-{[2-(2-ベンジルオキシ)エトキシ]アセチル}アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル8.24gを得た。

APCI-MS  $M/Z: 350 [M+H]^+$ 。

(3) 上記(2)で得られたトランス-4-{[2-(2-ベンジルオキシ)エトキシ]アセチル}アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル5.09gを酢酸150mlに溶解し、5%パラジウム-炭素1.01gを加え、常圧水素雰囲気下に室温で2.4時間攪拌した。触媒を濾別した後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して、トランス-4-{[(2-ヒドロキシエトキシ)アセチル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸メチル3.32gを得た。

APCI-MS  $M/Z: 260 [M+H]^+$ 。

(4) 上記(3)で得られたトランス-4-{[(2-ヒドロキシエトキシ)アセチル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸メチル1.37gをクロロホルム15mlに溶解し、氷冷下トリエチルアミン890 $\mu$ lを加えた。続いて、同温にて塩化メタンスルホニル450 $\mu$ lを滴下した。反応液を氷冷下3時間攪拌した後、水で希釈しクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して、トランス-4-{[(2-{[(メチルスルホニル)オキシ]エトキシ}アセチル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸メチル1.83gを得た。

APCI-MS  $M/Z: 338 [M+H]^+$ 。

(5) 上記(4)で得られたトランス-4-{[(2-{[(メチルスルホニル)オキシ]エトキシ}アセチル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸メチル1.08gをN, N-ジメチルアセトアミド15mlに溶解し、氷冷下60%油性水素化ナトリウム135mgを加え、室温にて16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に、水と過剰の食塩を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留

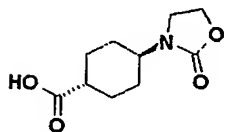
去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1に続き、酢酸エチル）にて精製し、トランス-4-（3-オキシモルホリン-4-イル）シクロヘキサンカルボン酸メチル 715 mg を得た。

APCI-MS  $M/Z$ : 242  $[M+H]^+$ 。

(6) 上記(5)で得られたトランス-4-（3-オキシモルホリン-4-イル）シクロヘキサンカルボン酸メチル 500 mg を参考例 2 (4) と同様の方法で処理することにより、表題化合物 322 mg を得た。

ESI-MS  $M/Z$ : 226  $[M-H]^-$ 。

参考例 5: トランス-4-（2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル）シクロヘキサンカルボン酸



(1) 参考例 2 (1) で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 5.00 g をクロロホルム 60 ml に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 11 ml を加え、続いてクロロギ酸 2-クロロエチル 3.3 ml のクロロホルム 10 ml 溶液を滴下した。室温にて 2.5 時間攪拌後、反応液に 5% 塩酸を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をクロロホルム-ジイソプロピルエーテルに懸濁し、析出物を濾取後、乾燥して、トランス-4-〔(2-クロロエトキシ)カルボニル〕アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル 5.11 g を得た。

APCI-MS  $M/Z$ : 264/266  $[M+H]^+$ 。

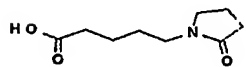
(2) 上記(1)で得られたトランス-4-〔(2-クロロエトキシ)カルボニル〕アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル 3.70 g を N, N-ジメチルアセトアミド 50 ml に溶解し、氷冷下、60% 油性水素化ナトリウム 630 mg を加え、室温で 16.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1に続き、酢酸エチル）にて精製し、トランス-4-（2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル）シクロヘキサンカルボン酸メチル 1.83 g を得た。

APCI-MS  $M/Z$ : 228  $[M+H]^+$ 。

(3) 上記(2)で得られたトランス-4-（2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル）シクロヘキサンカルボン酸メチル 1.84 g を参考例 2 (4) と同様の方法で処理することにより、表題化合物 1.75 g を得た。

ESI-MS  $M/Z$ : 212  $[M-H]^-$ 。

参考例 6: 5-（2-オキソピロリジン-1-イル）ペンタン酸



(1) 5-アミノ吉草酸 7.35 g をメタノール 50 ml に溶解し、氷冷下、塩化チオニル 4.9 ml を滴下後、反応液を室温に戻し 17 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁後、析出物を濾取し、5-アミノ吉草酸メチル・塩酸塩 9.93 g を得た。

APCI-MS  $M/Z$ : 132  $[M+H]^+$ 。

(2) 上記(1)で得られた 5-アミノ吉草酸メチル・塩酸塩 1.68 g をクロロホルム 20 ml に懸濁し、氷冷下、トリエチルアミン 2.54 g を加えた後、4-クロロブチリクロリド 1.55 g を滴下した。反応液を室温に戻し 2 時間攪拌後、反応液に氷水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を 10% 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およ

び飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、5-[(4-クロロブタノイル)アミノ]ペンタン酸メチル 2.34 gを得た。

APCI-MS  $M/Z: 236/238$   $[M+H]^+$ 。

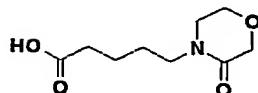
(3) 上記(2)で得られた5-[(4-クロロブタノイル)アミノ]ペンタン酸メチル 2.33 gをN, N-ジメチルアセトアミド 20 mlに溶解し、氷冷下、60%油性水素化ナトリウム 0.47 gを少しずつ加えた。反応液を室温に戻し20時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: クロロホルムに続き、クロロホルム/酢酸エチル=20/1)にて精製し、5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ペンタン酸メチル 2.15 gを得た。

APCI-MS  $M/Z: 200$   $[M+H]^+$ 。

(4) 上記(3)で得られた5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ペンタン酸メチル 1.00 gをメタノール 20 mlに溶解し、4規定水酸化ナトリウム水溶液 2.5 mlを加えた後、反応液を室温に戻し18時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで洗浄し、2規定塩酸 5.0 mlを加えた後、減圧下濃縮した。得られた残渣をクロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、表題化合物 0.90 gを得た。

ESI-MS  $M/Z: 184$   $[M-H]^-$ 。

参考例 7: 5-(3-オキソモルホリン-4-イル)ペンタン酸



(1) 参考例 6 (1)で得られた5-アミノ吉草酸メチル・塩酸塩 3.35 g、参考例 4 (1)で得られた[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]酢酸 4.63 g、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 3.78 gをN, N-ジメチルホルムアミド 80 mlに溶解し、氷冷下、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 5.37 gおよびトリエチルアミン 3.35 mlを順次加え、室温で2日間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を氷水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1に続き、酢酸エチル)にて精製し、5-([2-(ベンジルオキシ)エトキシ]アセチル)アミノ)ペンタン酸メチル 5.56 gを得た。

APCI-MS  $M/Z: 324$   $[M+H]^+$ 。

(2) 上記(1)で得られた5-([2-(ベンジルオキシ)エトキシ]アセチル)アミノ)ペンタン酸メチル 5.54 gをテトラヒドロフラン 60 mlに溶解し、20%水酸化パラジウム-炭素 0.5 gを加え、常圧水素雰囲気下に室温で4時間攪拌した。触媒を濾別した後、濾液を減圧下濃縮し、5-([2-ヒドロキシエトキシ]アセチル)アミノ)ペンタン酸メチル 3.76 gを得た。

APCI-MS  $M/Z: 234$   $[M+H]^+$ 。

(3) 上記(2)で得られた5-([2-ヒドロキシエトキシ]アセチル)アミノ)ペンタン酸メチル 1.17 gをクロロホルム 15 mlに溶解し、氷冷下トリエチルアミン 0.84 mlを加えた。続いて、同温にて塩化メタンスルホニル 0.43 mlを滴下した。反応液を室温に戻し1時間攪拌した後、氷水を注ぎクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して、5-([2-([メチルスルホニル)オキシ]エトキシ]アセチル)アミノ)ペンタン酸メチル 1.51 gを得た。

APCI-MS  $M/Z: 312$   $[M+H]^+$ 。

(4) 上記(3)で得られた5-([2-([メチルスルホニル)オキシ]エトキシ]アセチル)アミノ)ペンタン酸メチル 1.48 gをN, N-ジメチルアセトアミド 22 mlに溶解し、氷冷下60%油性水素化ナトリウム 0.20 gを加え、室温にて18時間攪拌した。反応液に氷水を注いだ後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄



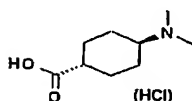
後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1に続き、酢酸エチル）にて精製し、5-（3-オキシモルホリン-4-イル）ペンタン酸メチル 0.93 gを得た。

APCI-MS  $M/Z: 216 [M+H]^+$ 。

(5) 上記(4)で得られた5-（3-オキシモルホリン-4-イル）ペンタン酸メチル 500 mgをメタノール 10 mlに溶解し、水酸化ナトリウム (0.40 g) 水溶液 2 mlを加えた後、反応液を室温に戻し 17 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、2 規定塩酸で中和した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をクロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物 0.35 gを得た。

ESI-MS  $M/Z: 200 [M-H]^-$ 。

参考例 8：トランス-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩



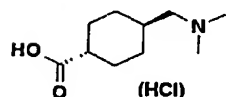
(1) 参考例 2 (1) で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 93.0 gをメタノール 1000 mlに溶解し、35%ホルムアルデヒド水溶液 95.4 ml、酢酸ナトリウム 39.4 gおよび 10%パラジウム-炭素 10 gを加え、常圧水素雰囲気下、室温にて 3.5 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、得られた残渣に 20%炭酸カリウム水溶液 500 mlを注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムおよび炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）にて精製し、トランス-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキサンカルボン酸メチル 87.3 gを得た。

APCI-MS  $M/Z: 186 [M+H]^+$ 。

(2) 上記(1)で得られたトランス-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキサンカルボン酸メチル 27.6 gをジオキサン 300 mlおよび水 100 mlに溶解し、6 規定塩酸 50 ml加え、4 時間加熱還流した。6 規定塩酸 50 mlを追加しさらに 1 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、トルエンにて共沸操作を行った後、得られた残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁した。析出物を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、表題化合物 27.5 gを得た。

APCI-MS  $M/Z: 172 [M+H]^+$ 。

参考例 9：トランス-4-〔（ジメチルアミノ）メチル〕シクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩



(1) トランス-4-（アミノメチル）シクロヘキサンカルボン酸 6.29 gをメタノール 32 mlに懸濁し、氷冷下、塩化チオニル 6 mlを滴下した。反応液を室温に戻し一晩攪拌後、反応液を減圧下濃縮乾固し、トランス-4-（アミノメチル）シクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 8.69 gを得た。

APCI-MS  $M/Z: 172 [M+H]^+$ 。

(2) 上記(1)で得られたトランス-4-（アミノメチル）シクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 8.69 gをジクロロメタン 400 mlに懸濁し、トリエチルアミン 11.2 mlを加え、室温にて数分攪拌後、氷冷下、35%ホルムアルデヒド水溶液 15.9 mlおよびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 25.43 gを加えた。反応液を室温に戻し 2 時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去

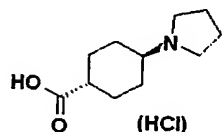
し、トランス-4-[(ジメチルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸メチル 7.4 gを得た。

APCI-MS  $M/Z: 200 [M+H]^+$ 。

(3) 上記(2)で得られたトランス-4-[(ジメチルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸メチル 7.41 gをジオキサン 140 mlに溶解し、2規定塩酸 70 mlを加え、3時間加熱環流した。放冷後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をトルエンにて共沸後、乾燥し、表題化合物 8.45 gを得た。

APCI-MS  $M/Z: 186 [M+H]^+$ 。

参考例 10: トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩



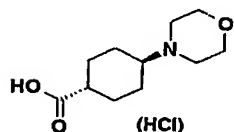
(1) 参考例 2 (1) で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 10 g、1, 4-ジオドブタン 19.2 g、炭酸ナトリウム 16.4 gをテトラヒドロフラン 300 ml-N, N-ジメチルアセトアミド 60 mlに懸濁し、70℃で20時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル-水に溶解し、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/5）にて精製し、トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキサンカルボン酸メチル 10.9 gを得た。

APCI-MS  $M/Z: 212 [M+H]^+$ 。

(2) 上記(1)で得られたトランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキサンカルボン酸メチル 10.9 gのジオキサン 150 ml溶液に、2規定塩酸 80 mlを加え、メタノールを留去しながら110℃で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物 11.1 gを得た。

APCI-MS  $M/Z: 198 [M+H]^+$ 。

参考例 11: トランス-4-モルホリン-4-イルシクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩



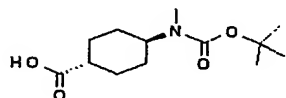
(1) 参考例 2 (1) で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 47.5 g、ビス(2-クロロエチル)エーテル 34.5 ml、炭酸ナトリウム 77.9 g、およびヨウ化ナトリウム 88 gをテトラヒドロフラン 1400 ml-N, N-ジメチルアセトアミド 280 mlに懸濁し、18時間還流した。ビス(2-クロロエチル)エーテル 23 ml、ヨウ化ナトリウム 22 gを反応液に加え、更に6時間還流した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル-水に溶解し、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/30に続き、酢酸エチル/ヘキサン=1/5、更に1/3）にて精製し、トランス-4-モルホリン-4-イルシクロヘキサンカルボン酸メチル 53.9 gを得た。

APCI-MS  $M/Z: 228 [M+H]^+$ 。

(2) 上記(1)で得られたトランス-4-モルホリン-4-イルシクロヘキサンカルボン酸メチル 53.8 gのジオキサン 750 ml溶液に、2規定塩酸 400 mlを加え、メタノールを留去しながら110℃で4時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物 54.8 gを得た。

APCI-MS  $M/Z: 214 [M+H]^+$ 。

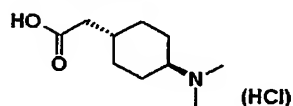
参考例 12: トランス-4-[(*t*-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸



参考例 3 (1) で得られたトランス-4-[(*t*-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸メチル 44.78 g をメタノール 300 ml に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 100 ml を加え、室温にて 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に氷冷下、氷水、酢酸エチルおよび 10% 塩酸を注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を少量の酢酸エチルに懸濁した後、*n*-ヘキサンを注ぎ、結晶を濾取した。*n*-ヘキサノ-ジイソプロピルエーテルで数回洗浄後、乾燥し、表題化合物 39.20 g を得た。

ESI-MS  $M/Z$ : 256  $[M-H]^-$ 。

参考例 13: [トランス-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] 酢酸・塩酸塩



(1) 水酸化カリウム 12.8 g を水 30 ml に溶解した後、ジエチルエーテル 45 ml を加えた。得られた混合液に氷冷下、*N*-ニトロソ-*N*-メチルウレア 5.07 g を加え、同冷却下、10 分間攪拌後、有機層を分離し、水酸化カリウムで乾燥することにより、ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液を得た。

【0251】

アルゴン雰囲気下、参考例 12 で得られたトランス-4-[(*t*-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸 3.0 g をジエチルエーテル 40 ml に懸濁し、 $-10^{\circ}\text{C}$  でトリエチルアミン 1.89 ml を加え、続いて、クロロギ酸イソブチル 1.75 ml を滴下した。反応液を  $-10^{\circ}\text{C}$  で 30 分間攪拌した後、ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液を  $-10^{\circ}\text{C}$  で滴下し、その後、反応液を室温に戻し 15 時間攪拌した。氷冷下、10% クエン酸水溶液を注ぎ、有機層を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン = 1/3 に続き、酢酸エチル/ヘキサン = 1/2) にて精製し、[トランス-4-(2-ジアゾアセチル) シクロヘキシル] カルバミン酸 *t*-ブチル 1.86 g を得た。

APCI-MS  $M/Z$ : 285  $[M+NH_4]^+$ 。

(2) アルゴン雰囲気下で遮光した反応容器に上記 (1) で得られた [トランス-4-(2-ジアゾアセチル) シクロヘキシル] カルバミン酸 *t*-ブチル 1.62 g をメタノール 30 ml に溶解し、 $-25^{\circ}\text{C}$  に冷却した。安息香酸銀 153 mg のトリエチルアミン 2.4 ml 溶液を加えた後、反応液を室温に戻し 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、[トランス-4-(*N*-*t*-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル} 酢酸メチル 1.25 g を得た。

APCI-MS  $M/Z$ : 289  $[M+NH_4]^+$ 。

(3) 上記 (2) で得られた [トランス-4-(*N*-*t*-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル} 酢酸メチル 1.23 g の 1, 4-ジオキサン 8 ml 溶液に、4 規定塩化水素-ジオキサン溶液 8 ml を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮乾固し、(トランス-4-アミノシクロヘキシル) 酢酸メチル・塩酸塩 898 mg を得た。

APCI-MS  $M/Z$ : 172  $[M+H]^+$ 。

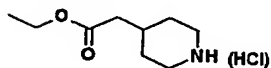
(4) 上記(3)で得られた(トランス-4-アミノシクロヘキシル)酢酸メチル・塩酸塩 895mg のジクロロメタン 30ml 懸濁液に、氷冷下トリエチルアミン 1.2ml を加え攪拌した。そこに氷冷下 35%ホルムアルデヒド水溶液 1.71ml を加え、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 2.74g を加えた。反応液を室温に戻し 6 時間攪拌後、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、[トランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]酢酸メチル 771mg を得た。

APCI-MS  $M/Z: 200 [M+H]^+$ 。

(5) 上記(4)で得られた[トランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]酢酸メチル 760mg のジオキサン 25ml 溶液に、1規定塩酸 15ml を加え、3時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁した。析出物を濾取後、乾燥し、表題化合物 795mg を得た。

APCI-MS  $M/Z: 186 [M+H]^+$ 。

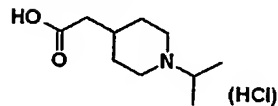
参考例 14: ピペリジン-4-イル酢酸エチル・塩酸塩



(ピリジン-4-イル)酢酸エチル 50.00g を酢酸 500ml に溶解し、酸化白金 3.44g を加え、55psi 水素雰囲気下、室温にて 20 時間振盪した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をジオキサン 200ml に溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン 400ml を加えた後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をジエチルエーテル-ジイソプロピルエーテルに懸濁後、析出物を濾取した。ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、表題化合物 61.80g を得た。

APCI-MS  $M/Z: 172 [M+H]^+$ 。

参考例 15: (1-イソプロピルピペリジン-4-イル)酢酸・塩酸塩



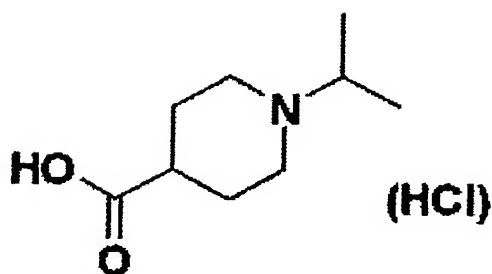
(1) 参考例 14 で得られたピペリジン-4-イル酢酸エチル・塩酸塩 11.12g をエタノール 150ml に溶解し、2-ヨードプロパン 6.4ml および炭酸カリウム 22.2g を加え、一晩加熱環流した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をクロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 10/1)にて精製し、(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)酢酸エチル 9.87g を得た。

APCI-MS  $M/Z: 214 [M+H]^+$ 。

(2) 上記(1)で得られた(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)酢酸エチル 9.77g に水 33ml および濃塩酸 66ml を加え、24 時間加熱環流した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をトルエンにて共沸操作を行った。得られた残渣を濾取し、ジイソプロピルエーテルにて洗浄後、乾燥し、表題化合物 9.76g を得た。

APCI-MS  $M/Z: 186 [M+H]^+$ 。

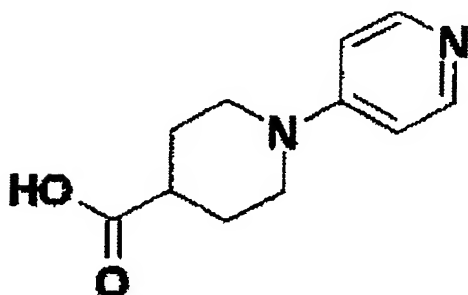
参考例 16: 1-イソプロピルピペリジン-4-カルボン酸・塩酸塩



ピペリジン-4-カルボン酸エチルを参考例 15 と同様な方法で処理することにより、表題化合物を得た。

APCI-MS  $M/Z: 172 [M+H]^+$ 。

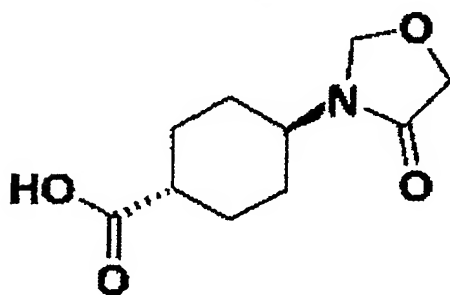
参考例 17: 1-ピリジン-4-イルピペリジン-4-カルボン酸



4-クロロピリジン・塩酸塩 9.55 g および トリエチルアミン 26.0 ml をエタノール 10 ml および 水 30 ml に溶解し、イソニコチン酸エチル 10.00 g を加えた後、反応液を封管条件下 150℃ にて 96 時間加熱した。放冷後、反応液にエタノールを加え、不溶物を濾去した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をクロロホルムに懸濁後、析出物を濾取した。水-N, N-ジメチルホルムアミドから再結晶し、表題化合物 10.34 g を得た。

APCI-MS  $M/Z: 207 [M+H]^+$ 。

参考例 18: トランス-4-(4-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸



(1) 参考例 2 (1) で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 500 mg、トリエチルアミン 540  $\mu$ l、グリコール酸 295 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に、氷冷下、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 742 mg と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 523 mg を加え、室温で 15 時間撹拌した。反応液を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルムからメタノール/クロロホルム = 1/20) にて精製し、トランス-4-(グリコロイルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル 602 mg を得た。

APCI-MS  $M/Z: 216 [M+H]^+$ 。

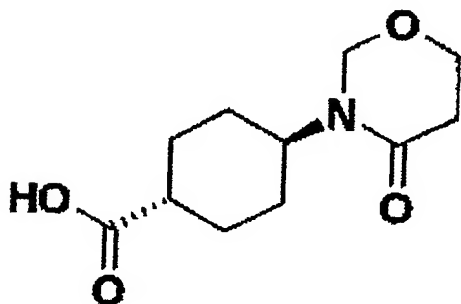
(2) 上記 (1) で得られたトランス-4- (グリコロイルアミノ) シクロヘキサンカルボン酸メチル 280 mg、パラホルムアルデヒド 280 mg、パラトルエンスルホン酸一水和物 45 mg をトルエン 5 ml に加え、100℃で4時間攪拌した。冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/1から酢酸エチル) にて精製し、トランス-4- (4-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) シクロヘキサンカルボン酸メチル 190 mg を得た。

APCI-MS  $M/Z: 228 [M+H]^+$ 。

(3) 上記 (2) で得られたトランス-4- (4-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) シクロヘキサンカルボン酸メチル 330 mg のメタノール 5 ml 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 2.9 ml を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮した後、2 規定塩酸で溶液を酸性にし、塩化ナトリウムを加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物 288 mg を得た。

ESI-MS  $M/Z: 212 [M-H]^-$ 。

参考例 19: トランス-4- (4-オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル) シクロヘキサンカルボン酸



(1) 参考例 2 (1) で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 1.0 g、トリエチルアミン 1.1 ml、30% 3-ヒドロキシプロピオン酸水溶液 1.86 ml の N, N-ジメチルホルムアミド 15 ml 溶液に、氷冷下、塩酸 1-エベンゾトリアゾール 837 mg を加え、室温で20時間攪拌した。反応液を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) にて精製し、トランス-4- [(3-ヒドロキシプロパノイル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸メチル 534 mg を得た。

APCI-MS  $M/Z: 230 [M+H]^+$ 。

(2) 上記 (1) で得られたトランス-4- [(3-ヒドロキシプロパノイル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸メチル 530 mg、パラホルムアルデヒド 530 mg、パラトルエンスルホン酸一水和物 85 mg をトルエン 10 ml に加え、100℃で4時間攪拌した。冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを注ぎ、不溶物を濾別した。濾液の有機層を分離し、水層は酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) にて精製し、トランス-4- (4-オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル) シクロヘキサンカルボン酸メチル 306 mg を得た。

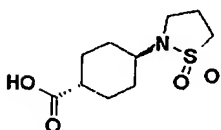
APCI-MS  $M/Z: 242 [M+H]^+$ 。

(3) 上記 (2) で得られたトランス-4- (4-オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル) シクロヘキサンカルボン酸メチル 300 mg のメタノール 5 ml 溶液に、1 規定水

酸化ナトリウム水溶液2.5mlを加え、室温で4時間撹拌した。反応液を濃縮した後、2規定塩酸で溶液を酸性にし、塩化ナトリウムを加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物252mgを得た。

ESI-MS  $M/Z: 226 [M-H]^-$ 。

参考例20: トランス-4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)シクロヘキサンカルボン酸



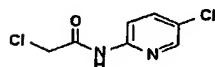
(1) 参考例2(1)で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩4.08gをクロロホルム50mlに懸濁し、氷冷下トリエチルアミン8.8mlを加え、続いて同温にて、3-クロロプロパンスルホニルクロリド3.35mlのクロロホルム20ml溶液を20分間かけて滴下した。室温にて2時間撹拌した後、反応液に5%塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をジイソプロピルアミンに懸濁後、析出物を濾取し、トランス-4-{[(3-クロロプロピル)スルホニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸メチル6.14gを得た。

APCI-MS  $M/Z: 315/317 [M+H]^+$ 。

(2) 上記(1)で得られたトランス-4-{[(3-クロロプロピル)スルホニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸メチル3.08gをテトラヒドロフラン40mlに溶解し、氷冷下カリウム-tert-ブトキシド1.35gのテトラヒドロフラン20ml溶液を10分間かけて滴下した。室温にて3.5時間撹拌後、氷冷下カリウム-tert-ブトキシド370mgを追加し、室温にて一晩撹拌した。反応液を5%塩酸100mlへ注下し、過剰の食塩で水層を飽和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2に続き、酢酸エチル)にて精製し、トランス-4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)シクロヘキサンカルボン酸メチル1.42g (APCI-MS  $M/Z: 279 [M+NH_4]^+$ )、および表題化合物0.56gを得た。

ESI-MS  $M/Z: 246 [M-H]^-$ 。

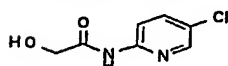
参考例21: 2-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド



塩化クロロアセチル95.5mlをジクロロメタン500mlに溶解し、氷冷下2-アミノ-5-クロロピリジン128.6gおよびトリエチルアミン169mlのジクロロメタン1000ml懸濁液を滴下した後、反応液を室温に戻し0.5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、氷水を注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、活性炭で処理した。不溶物を濾去後、濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁した。析出物を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、表題化合物153.4gを得た。

APCI-MS  $M/Z: 205/207 [M+H]^+$ 。

参考例22: N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド



(1) 参考例21で得られた2-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセト

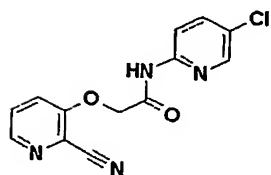
アミド 30.68 g を N, N-ジメチルホルムアミド 500 ml に溶解し、酢酸ナトリウム 24.55 g を加え、60℃ で 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、活性炭処理し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を n-ヘキサンに懸濁後、結晶を濾取した。n-ヘキサンにて洗浄後、乾燥し、酢酸 2-[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ]-2-オキシエチル 30.58 g を得た。

APCI-MS M/Z: 229/231 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 上記 (1) で得られた酢酸 2-[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ]-2-オキシエチル 30.36 g をメタノール 1200 ml に懸濁し、氷冷下、炭酸カリウム 22.0 g を加えた。反応液を室温に戻し 0.5 時間攪拌後、減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル 1500 ml および氷水 1000 ml を注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を少量の酢酸エチルに懸濁後、ジイソプロピルエーテルを注ぎ、析出する結晶を濾取した。ジイソプロピルエーテルにて洗浄後、乾燥し、表題化合物 22.85 g を得た。

APCI-MS M/Z: 187/189 [M+H]<sup>+</sup>。

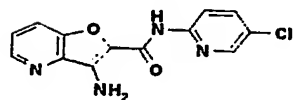
参考例 23: N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[(2-シアノピリジン-3-イル) オキシ] アセトアミド



文献 (Synthesis 1983, 316) 記載の方法で得られた 2-シアノ-3-ヒドロキシピリジン 35.0 g をアセトン 800 ml に溶解し、参考例 21 で得られた 2-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) アセトアミド 62.6 g、炭酸カリウム 60.0 g およびヨウ化ナトリウム 45.8 g を加え、2 時間加熱環流した。放冷後、水および酢酸エチルを注ぎ、不溶物を濾去した後、有機層を分取した。水層を酢酸エチルで抽出後、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁した後、析出物を濾取し、表題化合物 80.3 g を得た。

APCI-MS M/Z: 289/291 [M+H]<sup>+</sup>。

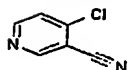
参考例 24: 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキアミド



参考例 23 で得られた N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[(2-シアノピリジン-3-イル) オキシ] アセトアミド 80.0 g を N, N-ジメチルアセトアミド 700 ml に溶解し、炭酸ナトリウム 35.2 g を加え、100℃ で 10 時間攪拌した。放冷後、反応液を約 1/3 まで減圧下濃縮した後、氷水を注ぎ、析出物を濾取した。得られた固体を酢酸エチルに懸濁した後、濾取した。クロロホルムおよびジエチルエーテルにて順次洗浄後、乾燥し、表題化合物 48.5 g を得た。

APCI-MS M/Z: 289/291 [M+H]<sup>+</sup>。

参考例 25: 4-クロロニコチンニトリル





(1) ジイソプロピルアミン 20.0 g のテトラヒドロフラン 200 ml 溶液に、氷冷下、1.6 M *n*-ブチルリチウム-*n*-ヘキサン溶液を滴下した後、同冷却下 30 分間攪拌した。続いて、反応液をドライアイス-アセトンにて冷却し、4-クロロピリジン 20.4 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を滴下した後、同冷却下 20 分間攪拌した。得られた反応液を粉碎ドライアイス中に一度に注いだ後、室温に戻した。反応液を氷冷し、水酸化ナトリウムを加え塩基性とした後、減圧下濃縮した。得られた残渣を水に溶解し、ジクロロメタンにて洗浄後、水層を氷冷し、濃塩酸にて酸性とした。析出物を濾取後、乾燥し、4-クロロニコチン酸・塩酸塩 21.4 g を得た。

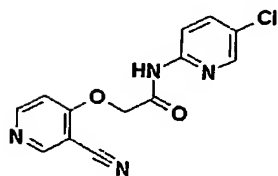
(2) 上記 (1) で得られた 4-クロロニコチン酸・塩酸塩 500 mg を塩化チオニル 6 ml に溶解し、N, N-ジメチルホルムアミド 1 滴を加えた後、反応液を 12 時間加熱還流した。放冷後、反応液を減圧下濃縮乾固した。得られた残渣をジクロロメタン 10 ml に懸濁し、氷冷下、塩化アンモニウム 152 mg およびトリエチルアミン 1.8 ml を加え、同冷却下、2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルムに続き、クロロホルム/メタノール = 20/1 から 10/1）にて精製し、4-クロロニコチナミド 211 mg を得た。

APCI-MS  $M/Z: 157/159 [M+H]^+$ 。

(3) 上記 (2) で得られた 4-クロロニコチナミド 210 mg を塩化ホスホリル 7 ml に懸濁後、100℃にて 2 時間加熱した。放冷後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびクロロホルムを注ぎ、室温に戻し 1 時間攪拌した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルムに続き、クロロホルム/メタノール = 20/1）にて精製し、表題化合物 115 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 8.86 (1H, d,  $J=0.4$  Hz), 8.71 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.51 (1H, dd,  $J=5.4, 0.4$  Hz)。

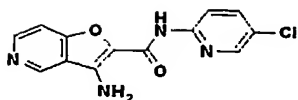
参考例 26: N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[(3-シアノピリジン-4-イル)オキシ]アセトアミド



参考例 22 で得られた N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド 183 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 3 ml に溶解し、水冷下、60% 油性水素化ナトリウム 61 mg を加えた。反応液を室温に戻し、15 分間攪拌した後、再度氷冷し、参考例 25 で得られた 4-クロロニコチノニトリル 105 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 1 ml 溶液を加えた。反応液を室温にて 1 時間攪拌後、氷冷下、反応液に水で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を *n*-ヘキサン-ジイソプロピルエーテルに懸濁し、濾取後、乾燥し、表題化合物 200 mg を得た。

APCI-MS  $M/Z: 289/291 [M+H]^+$ 。

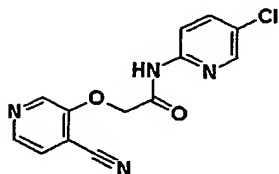
参考例 27: 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)プロ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボキアミド



参考例 26 で得られた N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[(3-シアノピリジン-4-イル) オキシ] アセトアミド 195 mg を N, N-ジメチルアセトアミド 5 ml に溶解し、炭酸ナトリウム 86 mg を加え、100℃にて3時間攪拌した。放冷後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に氷水を注ぎ、析出物を濾取した。水洗後、ジエチルエーテルで洗浄し、表題化合物 171 mg を得た。

APCI-MS M/Z: 289/291 [M+H]<sup>+</sup>。

参考例 28: N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[(4-シアノピリジン-3-イル) オキシ] アセトアミド



(1) 3-アミノイソニコチン酸エチル 5.55 g を水 70 ml に懸濁し、濃硫酸 4.0 ml を加えた。反応液を氷冷後、亜硝酸ナトリウム 2.79 g の水 30 ml 溶液を滴下した。反応液を同冷却下 20 分間、続いて、90℃にて80分間攪拌した。反応液を水 100 ml で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え pH 8~9 とし、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1）にて精製し、3-ヒドロキシイソニコチン酸エチル 2.64 g を得た。

APCI-MS M/Z: 168 [M+H]<sup>+</sup>。

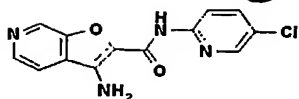
(2) 上記 (1) で得られた 3-ヒドロキシイソニコチン酸エチル 1.60 g をエタノール 30 ml に溶解し、氷冷下、アンモニアガスを吹き込んだ。反応液にテトラヒドロフラン 50 ml を加え、さらにアンモニアガスを吹き込んだ。反応液を室温に戻し、3時間攪拌後、アンモニアガスの吹込みを止め、室温にてさらに 2.5 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮乾固し、3-ヒドロキシイソニコチナミド 1.35 g を得た。

ESI-MS M/Z: 137 [M-H]<sup>-</sup>。

(3) トリフルオロ酢酸無水物 3.10 g のジクロロメタン 30 ml 溶液に、氷冷下、ピリジン 1.20 ml を滴下後、上記 (2) で得られた 3-ヒドロキシイソニコチナミド 683 mg のジクロロメタン 10 ml 懸濁液を少しずつ加えた。反応液を室温に戻し、13時間攪拌した後、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いだ。水層を分取後、減圧下濃縮乾固し、粗体として 3-ヒドロキシイソニコチノニトリルを得た。続いて、得られた粗体をアセトン 50 ml に懸濁し、参考例 21 で得られた 2-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) アセトアミド 1.08 g、炭酸セシウム 3.03 g およびヨウ化ナトリウム 0.78 g を加え、19時間加熱環流した。放冷後、水、テトラヒドロフランおよび酢酸エチルを注ぎ、不溶物を濾去した後、有機層を分取した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1 に続き 1/2）にて精製し、表題化合物 87 mg を得た。

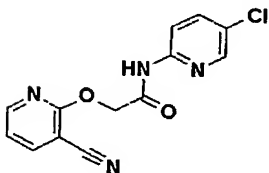
APCI-MS M/Z: 289/291 [M+H]<sup>+</sup>。

参考例 29: 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキアミド



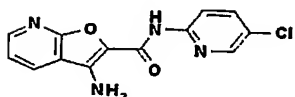
参考例 28 で得られた N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[(4-シアノピリジン-3-イル) オキシ] アセトアミド 82 mg を N, N-ジメチルアセトアミド 5 ml に溶解し、炭酸ナトリウム 39 mg を加え、100℃にて3時間攪拌した。放冷後、反応液を水で希釈し、析出物を濾取した。水洗後、乾燥し、表題化合物 47 mg を得た。  
APCI-MS M/Z: 289/291 [M+H]<sup>+</sup>。

参考例 30: N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[(3-シアノピリジン-2-イル) オキシ] アセトアミド



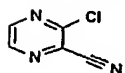
参考例 22 で得られた N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド 187 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 3 ml に溶解し、60%油性水素化ナトリウム 80 mg を加えた。反応液を15分間攪拌した後、2-クロロニコチノニトリル 139 mg を加えた。反応液を室温にて1時間攪拌後、氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および水を順次注ぎ、析出物を濾取した。水およびジイソプロピルエーテルにて順次洗浄後、乾燥し、表題化合物 212 mg を得た。  
APCI-MS M/Z: 289/291 [M+H]<sup>+</sup>。

参考例 31: 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキアミド



参考例 30 で得られた N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[(3-シアノピリジン-2-イル) オキシ] アセトアミド 209 mg を N, N-ジメチルアセトアミド 3 ml に溶解し、炭酸ナトリウム 92 mg を加え、100℃にて一晩攪拌した。さらに炭酸ナトリウム 90 mg を加えた後、100℃にてさらに一晩攪拌した。放冷後、反応液に氷水を注ぎ、析出物を濾取した後、クロロホルム-メタノールに溶解し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を n-ヘキサン-酢酸エチルに懸濁した後、析出物を濾取し、表題化合物 111 mg を得た。  
APCI-MS M/Z: 289/291 [M+H]<sup>+</sup>。

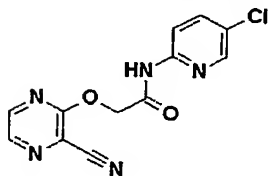
参考例 32: 3-クロロピラジン-2-カルボニトリル



ピラジン-2-カルボニトリル 26.36 g をトルエン 187 ml - N, N-ジメチルホルムアミド 19 ml に溶解し、氷冷下、塩化スルフル 135 g を滴下した。終了後、反応液を徐々に室温まで戻し、一晩攪拌した。トルエン層を分離し、残存する赤色油状物をジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ氷冷し、氷水を注いだ後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和した。有機層を分取し、水層をジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) にて精製し、表題化合物 16.58 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $300\text{MHz}$ )  $\delta$ : 8.66 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.61 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

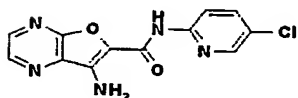
参考例 33: N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[(3-シアノピラジン-2-イル) オキシ] アセトアミド



参考例 22 で得られた N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド 1.34 g を N, N-ジメチルホルムアミド 15 ml に溶解し、60% 油性水素化ナトリウム 574 mg を加えた。反応液を室温にて 15 分間攪拌した後、再度氷冷し、参考例 32 で得られた 3-クロロピラジン-2-カルボニトリル 1.0 g の N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml 溶液を加えた。反応液を室温にて 1 時間攪拌後、氷冷下、水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を n-ヘキサンジイソプロピルエーテルに懸濁し、析出物を濾取後、乾燥し、表題化合物 1.92 g を得た。

APCI-MS  $M/Z$ : 290/292  $[M+H]^+$ 。

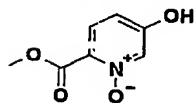
参考例 34: 7-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [2, 3-b] ピラジン-6-カルボキアミド



参考例 33 で得られた N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[(3-シアノピラジン-2-イル) オキシ] アセトアミド 1.90 g を N, N-ジメチルアセトアミド 20 ml に溶解し、炭酸ナトリウム 834 mg を加え、 $100^\circ\text{C}$  にて 3 日間攪拌した。放冷後、反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を注いだ。析出物を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し、表題化合物 0.38 g を得た。

APCI-MS  $M/Z$ : 290/292  $[M+H]^+$ 。

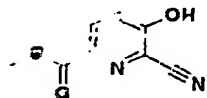
参考例 35: 5-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸メチル 1-オキシド



5-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸メチル 5.30 g のジクロロメタン 75 ml 懸濁液に、氷冷下、m-クロロ過安息香酸 ( $>65\%$ ) 11.0 g を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチルに懸濁し、濾取することにより、表題化合物 4.62 g を得た。また、母液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルムからメタノール/クロロホルム = 1/5) にて精製した。得られた固体を酢酸エチル-ジエチルエーテルに懸濁後、濾取することにより、表題化合物 0.68 g を得た。

APCI-MS  $M/Z$ : 170  $[M+H]^+$ 。

参考例 36: 6-シアノ-5-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸メチル



参考例 35 で得られた 5-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸メチル 1-オキシド

5. 18 g、シアン化ナトリウム 4.50 g、トリエチルアミン 29.9 ml を N, N-ジメチルホルムアミド 55 ml に加え、クロロトリメチルシラン 19.4 ml を 20 分間かけて加えた後、80℃で 28 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣にメタノール 150 ml を加え、室温で 30 分間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルムからメタノール／クロロホルム = 1/5）にて精製し、得られた固体をジエチルエーテルに懸濁後、濾取することにより、表題化合物 4.66 g を得た。

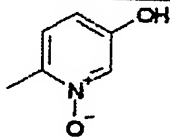
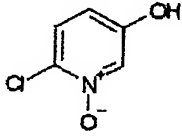
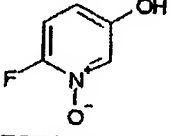
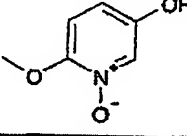
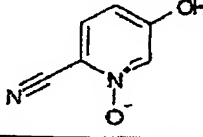
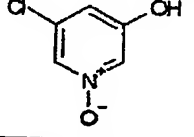
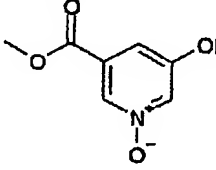
ESI-MS  $M/Z$ : 177  $[M-H]^-$ 。

参考例 37~43

対応する原料化合物を参考例 35 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

【0252】

【表 58】

参考例番号	構造式	恒数等
037		ESI-MS $M/Z$ : 124 $[M-H]^-$
038		ESI-MS $M/Z$ : 144/146 $[M-H]^-$
039		APCI-MS $M/Z$ : 130 $[M+H]^+$
040		APCI-MS $M/Z$ : 142 $[M+H]^+$
041		ESI-MS $M/Z$ : 135 $[M-H]^-$
042		ESI-MS $M/Z$ : 144/146 $[M-H]^-$
043		ESI-MS $M/Z$ : 168 $[M-H]^-$

【0253】

参考例 44~50

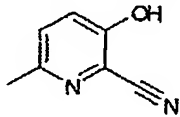
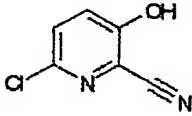
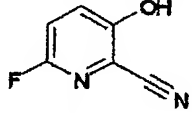
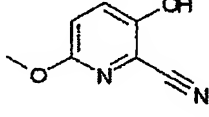
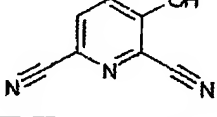
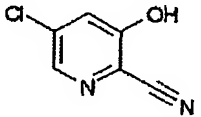
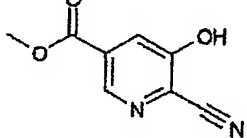
対応する原料化合物を参考例 36 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を

出証特 2004-3009055

得た。

【0254】

【表59】

参考例番号	構造式	恒数等
044		ESI-MS M/Z : 133 [M-H] -
045		ESI-MS M/Z : 153/155 [M-H] -
046		ESI-MS M/Z : 137 [M-H] -
047		APCI-MS M/Z : 151 [M+H] +
048		ESI-MS M/Z : 144 [M-H] -
049		ESI-MS M/Z : 153/155 [M-H] -
050		APCI-MS M/Z : 179 [M+H] +

【0255】

参考例 51～58

対応する原料化合物を参考例 23 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

【0256】

【表 60】

参考例番号	構造式	恒数等
051		APCI-MS M/Z : 303/305 [M+H] +
052		APCI-MS M/Z : 323/325 [M+H] +
053		APCI-MS M/Z : 307/309 [M+H] +
054		APCI-MS M/Z : 319/321 [M+H] +
055		APCI-MS M/Z : 347/349 [M+H] +
056		APCI-MS M/Z : 314/316 [M+H] +
057		APCI-MS M/Z : 323/325 [M+H] +
058		APCI-MS M/Z : 347/349 [M+H] +

【0257】

参考例 59～66

対応する原料化合物を参考例 24 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

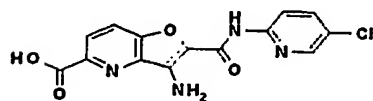
【0258】

【表61】

参考例番号	構造式	恒数等
059		APCI-MS M/Z : 303/305 [M+H] +
060		APCI-MS M/Z : 323/325 [M+H] +
061		APCI-MS M/Z : 307 [M+H] +
062		APCI-MS M/Z : 319/321 [M+H] +
063		APCI-MS M/Z : 347/349 [M+H] +
064		APCI-MS M/Z : 314/316 [M+H] +
065		APCI-MS M/Z : 323/325 [M+H] +
066		APCI-MS M/Z : 347/349 [M+H] +

【0259】

参考例67: 3-アミノ-2-[[ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル] フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸



参考例63で得られた3-アミノ-2-[[ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル] フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸メチル800mgをテトラヒドロフラン-メタノール(3:1)40mlに懸濁し、1規定水酸化ナトリウム水溶液11.5mlを加え、室温で2日間攪拌した。反応液を1規定塩酸11.5mlにて中和



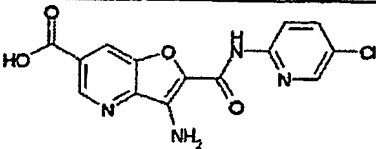
後、水で希釈した。析出した固体を濾取後、乾燥し、表題化合物 615 mg を得た。  
ESI-MS M/Z: 331/333 [M-H]<sup>-</sup>。

参考例 68

対応する原料化合物を参考例 67 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

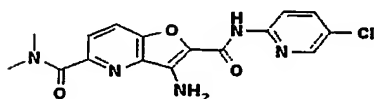
【0260】

【表 62】

参考例番号	構造式	恒数等
068		ESI-MS M/Z : 331/333 [M-H] <sup>-</sup>

【0261】

参考例 69: 3-アミノ-N<sup>2</sup>-(5-クロロピリジン-2-イル)-N<sup>5</sup>, N<sup>5</sup>-ジメチルプロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド



実施例 67 で得られた 3-アミノ-2-[[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ]カルボニル]プロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸 605 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml に懸濁し、塩酸ジメチルアミン 297 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 492 mg、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 698 mg、およびトリエチルアミン 634 μl を順次加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を注いだ。析出した固体を濾取し、水およびジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し、表題化合物 621 mg を得た。

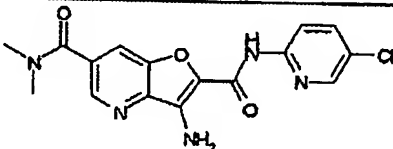
APCI-MS M/Z: 360/362 [M+H]<sup>+</sup>。

参考例 70

対応する原料化合物を参考例 69 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

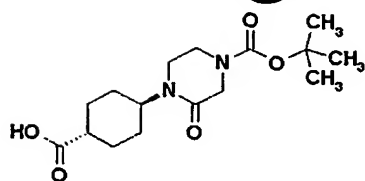
【0262】

【表 63】

参考例番号	構造式	恒数等
070		APCI-MS M/Z : 360/362 [M+H] <sup>+</sup>

【0263】

参考例 71: トランス-4-[4-(t-ブトキシカルボニル)-2-オキソピペラジン-1-イル]シクロヘキサンカルボン酸



(1) 参考例 2 (1) で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 1.22 g をジクロロメタン 10 ml に懸濁し、トリエチルアミン 1.76 ml を加え数分間攪拌した。氷冷下、(2-オキシエチル)カルバミン酸 t-ブチル 1.00 g のジクロロメタン 5 ml 溶液およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 1.46 g を順次加え、反応液を室温に戻し、15 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いだ後、クロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣 2.33 g のうち 1.71 g をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム/メタノール = 10/1) にて精製し、トランス-4-({2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}アミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル 793 mg を得た。

APCI-MS  $M/Z: 301 [M+H]^+$ 。

(2) 参考例 71 (1) で得られたトランス-4-({2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}アミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル 785 mg をクロロホルム 8 ml に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 1.82 ml および塩化クロロアセチル 249  $\mu$ l を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を再度氷冷後、塩化クロロアセチル 62  $\mu$ l を追加し、さらに室温にて 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 2/1 に続き、1/1) にて精製し、トランス-4-[{2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}(クロロアセチル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル 568 mg を得た。

APCI-MS  $M/Z: 377/379 [M+H]^+$ 。

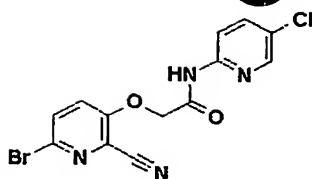
(3) 参考例 71 (2) で得られたトランス-4-[{2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}(クロロアセチル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル 560 mg を N, N-ジメチルアセトアミド 5 ml に溶解し、氷冷下、60% 油性水素化ナトリウム 119 mg を加え、反応液を同冷却下 0.5 時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および水を順次注いだ後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) にて精製し、4-[トランス-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキシル]-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル 302 mg を得た。

APCI-MS  $M/Z: 341 [M+H]^+$ 。

(4) 参考例 71 (3) で得られた 4-[トランス-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキシル]-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル 385 mg をメタノール 8 ml に溶解し、氷冷下、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 3.4 ml を加えた。反応液を室温にて 20 時間攪拌後、減圧下濃縮した。残渣に水およびクロロホルムを注ぎ、水層が酸性になるまで 2 規定塩酸を加えた。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、表題化合物 375 mg を得た。

ESI-MS  $M/Z: 325 [M-H]^-$ 。

参考例 72: 2-[(6-プロモ-2-シアノピリジン-3-イル)オキシ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド



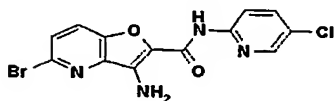
(1) 2-シアノ-3-ヒドロキシピリジン 3.00 g をアセトニトリル-水 (5:1) 90 ml に溶解し、氷冷下、N-ブromoこはく酸イミド 5.34 g を少しずつ加えた後、同冷却下、2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗体として 6-ブromo-3-ヒドロキシピリジン-2-カルボニトリル 6.26 g を得た。

ESI-MS M/Z: 197/199 [M-H]<sup>-</sup>。

(2) 参考例 72 (1) で得られた 6-ブromo-3-ヒドロキシピリジン-2-カルボニトリル 6.20 g を参考例 23 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 4.36 g を得た。

APCI-MS M/Z: 367/369 [M+H]<sup>+</sup>。

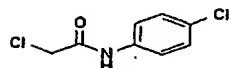
参考例 73: 3-アミノ-5-ブromo-N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキアミド



参考例 72 で得られた 2-[(6-ブromo-2-シアノピリジン-3-イル) オキシ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル) アセトアミド 4.00 g を参考例 24 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 2.96 g を得た。

APCI-MS M/Z: 367/369 [M+H]<sup>+</sup>。

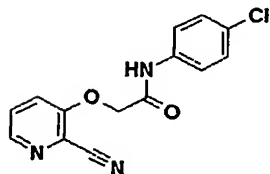
参考例 74: 2-クロロ-N-(4-クロロフェニル) アセトアミド



5-クロロアニリン 7.03 g を参考例 21 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 10.18 g を得た。

APCI-MS M/Z: 204/206 [M+H]<sup>+</sup>。

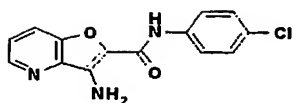
参考例 75: N-(4-クロロフェニル) 2-[(2-シアノピリジン-3-イル) オキシ] アセトアミド



2-シアノ-3-ヒドロキシピリジン 2.00 g および参考例 74 で得られた 2-クロロ-N-(4-クロロフェニル) アセトアミド 3.75 g を参考例 23 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 4.58 g を得た。

APCI-MS M/Z: 288/290 [M+H]<sup>+</sup>。

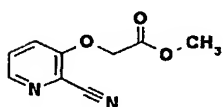
参考例 76: 3-アミノ-N-(4-クロロフェニル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキアミド



参考例 75 で得られた N-(4-クロロフェニル) 2-[(2-シアノピリジン-3-イル) オキシ] アセトアミド 4.50 g を参考例 24 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 2.98 g を得た。

APCI-MS M/Z: 288/290 [M+H]<sup>+</sup>。

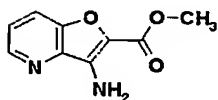
参考例 77: [(2-シアノピリジン-3-イル) オキシ] 酢酸メチル



2-シアノ-3-ヒドロキシピリジン 5.00 g をアセトン 50 ml に溶解し、プロモ酢酸メチル 7.0 g および炭酸カリウム 6.3 g を加え、1.5 時間加熱環流した。放冷後、反応液に氷水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をジエチルエーテル-n-ヘキサンに懸濁後、固体を濾取し、表題化合物 7.91 g を得た。

APCI-MS M/Z: 193 [M+H]<sup>+</sup>。

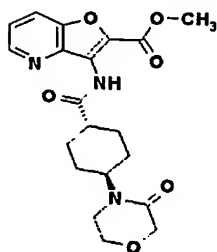
参考例 78: 3-アミノフロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボン酸メチル



参考例 77 で得られた [(2-シアノピリジン-3-イル) オキシ] 酢酸メチル 4.00 g をテトラヒドロフラン 100 ml に溶解し、水冷下、60%油性水素化ナトリウム 1.53 g を少しずつ加えた後、反応液を室温に戻し、1 時間攪拌した。氷冷下、反応液を塩化アンモニウムクエン酸水溶液中に注いだ後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を n-ヘキサンに懸濁後、固体を濾取し、表題化合物 2.96 g を得た。

APCI-MS M/Z: 193 [M+H]<sup>+</sup>。

参考例 79: 3-(1-[トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル)アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボン酸メチル

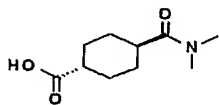


参考例 4 で得られた トランス-4-(3-オキシモルホリン-4-イル)シクロヘキサンカルボン酸 3.55 g を塩化チオニル 20 ml に溶解し、室温にて 15 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をトルエンで共沸後、クロロホルム 25 ml に溶解した。氷冷下、参考例 78 で得られた 3-アミノフロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボン酸メチル 2.00 g を加え、続いてピリジン 1.68 ml を加えた後、反応液を室温に戻し 5 時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルに続き、酢酸エチル/メタノール=5/1）にて精製した。得られた固体をジエチル

エーテル—*n*—ヘキサンに懸濁後、濾取し、表題化合物 3.54 g を得た。

APCI-MS  $M/Z: 402 [M+H]^+$ 。

参考例 80: トランス-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキサンカルボン酸

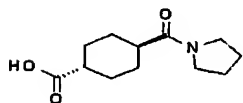


(1) 参考例 1 (2) で得られたトランス-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸 20.0 g をクロロホルム 200 ml に溶解し、氷冷下、塩酸ジメチルアミン 10.5 g、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 24.7 g、およびトリエチルアミン 26.0 g を加え、室温にて 17 時間攪拌した。反応液に氷水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を 10% 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルムに続き、クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、トランス-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキサンカルボン酸メチル 20.1 g を得た。

APCI-MS  $M/Z: 214 [M+H]^+$ 。

(2) 参考例 80 (1) で得られたトランス-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキサンカルボン酸メチル 20.0 g をメタノール 100 ml に溶解し、水酸化ナトリウム 7.50 g を水 40 ml に溶解した溶液を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を氷水で希釈後、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた水層を 10% 塩酸で酸性とした後、クロロホルムで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し得られた残渣を *n*-ヘキサンに懸濁後濾取し、表題化合物 15.7 g を得た。ESI-MS  $M/Z: 198 [M-H]^-$ 。

参考例 81: トランス-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸



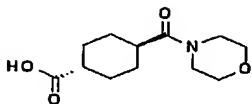
(1) 参考例 1 (2) で得られたトランス-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸 20.0 g をクロロホルム 200 ml に溶解し、氷冷下、ピロリジン 9.2 g、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 24.7 g、およびトリエチルアミン 13.6 g を加え、室温にて 17 時間攪拌した。反応液に氷水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を 10% 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルムに続き、クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、トランス-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸メチル 11.8 g を得た。

APCI-MS  $M/Z: 240 [M+H]^+$ 。

(2) 参考例 81 (1) で得られたトランス-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸メチル 11.7 g をメタノール 50 ml に溶解し、水酸化ナトリウム 3.95 g を水 20 ml に溶解した溶液を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を氷水で希釈後、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた水層を 10% 塩酸で酸性とした後、クロロホルムで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣を *n*-ヘキサンに懸濁後濾取し、表題化合物 10.1 g を得た。

ESI-MS  $M/Z: 224 [M-H]^-$ 。

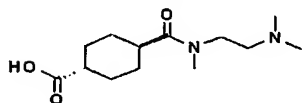
参考例 82: トランス-4-(モルホリン-4-イルカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸



(1) 参考例 1 (2) で得られたトランス-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸 800 mg をクロロホルム 30 ml に溶解し、氷冷下、モルホリン 560 mg、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 1.24 g、およびトリエチルアミン 650 mg を加え、室温にて 19 時間攪拌した。反応液に氷水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を 10% 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルムに続き、クロロホルム/メタノール=30/1) にて精製し、トランス-4-(モルホリン-4-イルカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸メチル 897 mg を得た。  
APCI-MS  $M/Z: 256 [M+H]^+$ 。

(2) 参考例 82 (1) で得られたトランス-4-(モルホリン-4-イルカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸メチル 860 mg をメタノール 40 ml に溶解し、4 規定水酸化ナトリウム水溶液 1.68 ml を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を氷水で希釈後、10% 塩酸で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮し、表題化合物 638 mg を得た。  
ESI-MS  $M/Z: 240 [M-H]^-$ 。

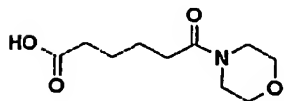
参考例 83: トランス-4-{[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ}カルボニルシクロヘキサンカルボン酸



(1) 参考例 1 (2) で得られたトランス-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸 8.84 g をクロロホルム 100 ml に溶解し、氷冷下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 7.14 g、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 10.00 g、および N, N, N'-トリメチルエチレンジアミン 5.33 g を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム/メタノール/28% アンモニア水=200/10/1) にて精製し、トランス-4-{[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ}カルボニルシクロヘキサンカルボン酸メチル 11.98 g を得た。  
APCI-MS  $M/Z: 271 [M+H]^+$ 。

(2) 参考例 83 (1) で得られたトランス-4-{[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ}カルボニルシクロヘキサンカルボン酸メチル 6.32 g をメタノール 20 ml に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 25 ml を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸 25 ml を加えた後、反応液を減圧下濃縮した。残渣を凍結乾燥し、等モルの食塩を含む粗体として、表題化合物 6.71 g を得た。  
APCI-MS  $M/Z: 257 [M+H]^+$ 。

参考例 84: 6-モルホリン-4-イル-6-オキソヘキサン酸



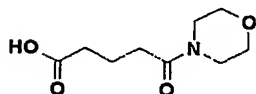
(1) アジピン酸モノメチル 3.20 g をクロロホルム 70 ml に溶解し、氷冷下、モルホリン 2.61 g、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 5.75 g、およびトリエチルアミン 3.04 g を加え、室温にて 19 時間攪拌した。反応液に氷水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を 10% 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、6-モルホリン-4-イル-6-オキソヘキサン酸メチル 4.63 g を得た。

APCI-MS  $M/Z$ : 230  $[M+H]^+$ 。

(2) 参考例 84 (1) で得られた 6-モルホリン-4-イル-6-オキソヘキサン酸メチル 4.60 g をメタノール 20 ml に溶解し、水酸化ナトリウム 1.61 g を水 8 ml に溶解した溶液を加え、室温にて 19 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣を 2 規定塩酸で中和した。残渣を減圧下濃縮後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮し、表題化合物 4.11 g を得た。

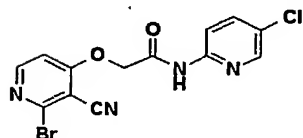
ESI-MS  $M/Z$ : 214  $[M-H]^-$ 。

参考例 85: 5-モルホリン-4-イル-5-オキソペンタン酸



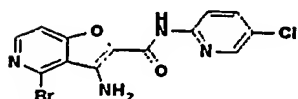
グルタル酸無水物 1.14 g をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、モルホリン 0.87 g を加え、室温にて 19 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をクロロホルムで希釈し、10% 塩酸で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、表題化合物 1.05 g を得た。ESI-MS  $M/Z$ : 200  $[M-H]^-$ 。

参考例 86: N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[(2-ブロモ-3-シアノピリジン-4-イル)オキシ]アセトアミド



(1) 2-ブロモ-3-シアノ-4-(1H)-ピリドン (参考文献: M. Mittelback et al., Arch. Pharm., 1985, 318, 481-486.) 837 mg をアセトン 30 ml に懸濁し、炭酸カリウム 853 mg、参考例 21 で得た 2-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド 1.22 g、およびヨウ化ナトリウム 900 mg を加え、2 時間 20 分間加熱還流した。炭酸カリウム 150 mg、参考例 21 で得た 2-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド 221 mg、およびヨウ化ナトリウム 162 mg を追加し、さらに 45 分間加熱還流した。室温まで放冷した反応液を水へ注下し、析出固体を濾取した。得られた固体をテトラヒドロフランに溶解し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム/メタノール = 50/1 に続き、30/1、さらに 9/1) にて精製し、クロロホルム-ジイソプロピルエーテルに懸濁後、析出物を濾取し、表題化合物 669 mg を得た。APCI-MS  $M/Z$ : 367/369  $[M+H]^+$ 。

参考例 87: 3-アミノ-4-ブロモ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)プロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド

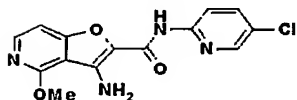


参考例 86 で得た N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[(2-ブロモ-3-シアノピリジン-4-イル)オキシ]アセトアミド 429 mg を参考例 24 と同様の方法

で処理することにより、表題化合物 260 mg を得た。

APCI-MS M/Z: 367/369 [M+H]<sup>+</sup>。

参考例 88: 3-アミノ-4-メトキシ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド



参考例 87 で得た 3-アミノ-4-ブロモ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド 125 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 2 ml に懸濁し、氷冷下メタノール 200  $\mu$ l および 60% 油性水素化ナトリウム 69 mg を加えた。室温にて 3.5 時間攪拌後、反応液にクエン酸水溶液を加えて、析出固体を濾取し、表題化合物 82 mg を得た。

APCI-MS M/Z: 319/321 [M+H]<sup>+</sup>。

【産業上の利用可能性】

【0264】

本発明の化合物 (I) またはその薬理的に許容しうる塩は、低毒性で安全であり、優れた活性化血液凝固第 X 因子阻害作用を有することから、血栓または塞栓により引き起こされる疾患の予防または治療剤として有用である。

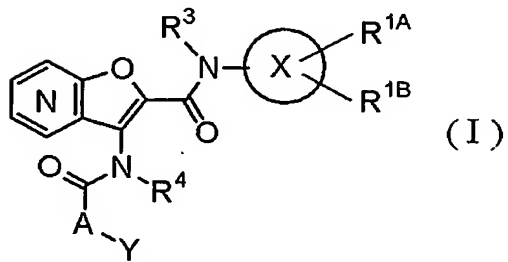


【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は活性化血液凝固第X因子阻害剤として有用な縮合フラン化合物を提供する。

【解決手段】 式(I)：



(式中、環Xはベンゼン、ピリジン、Yは置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい飽和異項環基、置換されていてもよい不飽和異項環基を、Aは単結合、低級アルキレン、低級アルケニリデン、低級アルケニレン、酸素原子を、 $R^1$ は水素、ハロゲン等を、 $R^3$ は水素等、 $R^4$ は水素等を示す。)で表される化合物またはその塩。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-334598
受付番号	50301588307
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年10月 1日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 9月26日

特願 2 0 0 3 - 3 3 4 5 9 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 0 0 0 0 0 2 9 5 6 ]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 9 月 2 0 日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 2 番 1 0 号
氏 名	田辺製薬株式会社